

Centre Régional de Pharmacovigilance
Reims Champagne - Ardenne

Mise à jour données de pharmacovigilance

Méthylphénidate

Comité technique du 09 octobre 2012

Note :

Des données relevant du secret médical notamment les descriptifs cliniques des cas ont été occultées de ce rapport

Table des matières

| | |
|---|----|
| Résumé | 6 |
| Table des matières | 2 |
| 1. Introduction..... | 8 |
| 1.1. Population cible | 8 |
| 1.2. Présentations ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France (AMM)..... | 10 |
| 1.3. Conditions de prescription | 14 |
| 1.4. Formulations..... | 15 |
| 1.5. Pharmacodynamie..... | 16 |
| 1.6. Pharmacocinétique | 17 |
| 2. Pharmacovigilance française..... | 18 |
| 2.1. Données sur la période du 01 janvier 2011 au 31 décembre 2011..... | 18 |
| Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance française du 01 janvier 2011 au 31 décembre 2011 | 18 |
| Notifications concernant Ritaline® et Ritaline® LP | 19 |
| Notifications concernant Concerta® LP | 22 |
| Notifications concernant Ritaline® puis Concerta® LP | 24 |
| Notifications concernant Quasym® LP..... | 25 |
| Notifications concernant l'association concomitante de Ritaline® et Concerta® LP | 25 |
| Données du 1 ^{er} janvier au 1 ^{er} septembre 2012 | 26 |
| Données des laboratoires du 01 janvier 2011 au 31 décembre 2011..... | 30 |
| Données des laboratoires Novartis pour Ritaline® et Ritaline® LP..... | 30 |
| Données des laboratoires Janssen-Cilag France pour Concerta® LP | 34 |
| Données des laboratoires Shire pour Quasym® LP..... | 36 |
| Au total..... | 39 |
| 2.2. Effets indésirables du méthylphénidate sous ses différentes présentations en France, depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011..... | 39 |
| Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance | 40 |

| | |
|--|----|
| Synthèse des données nationales depuis la commercialisation au 31 décembre 2011 du méthylphénidate en France..... | 47 |
| 3. Données GERS (Groupement pour l'Elaboration de la Réalisation des Statistiques) 2005 – 2011 | 52 |
| 4. Etude d'utilisation du méthylphénidate en France entre 2005 et 2011 : incidence, prévalence et utilisation hors AMM – Etude réalisée à partir des données de l'Echantillon Généraliste des bénéficiaires de l'Assurance Maladie. Sélection des résultats d'intérêt..... | 55 |
| 4.1. Contexte | 55 |
| 4.2. Objectifs..... | 56 |
| 4.3. Méthode..... | 56 |
| Source de données..... | 56 |
| Populations. Variables extraites et calculées..... | 57 |
| 4.4. Résultats..... | 59 |
| Prévalence et incidence des utilisateurs de méthylphénidate en France entre 2005 et 2011..... | 59 |
| Description de la population prévalente traitée par méthylphénidate de 2005 à 2010 | 60 |
| Etude observationnelle : cohortes annuelles de patients débutant un traitement par méthylphénidate de 2005 à 2010..... | 64 |
| Description de la population incidente..... | 64 |
| Caractérisation de la prescription hors AMM..... | 66 |
| 4.5. Discussion | 74 |
| 4.6. Messages-clefs..... | 76 |
| 5. Pharmacovigilance internationale | 77 |
| 5.1. Données internationales – Rapports périodiques de pharmacovigilance des laboratoires Janssen-Cilag, Novartis et Shire (PSUR 10) | 77 |
| Décès | 79 |
| Tachycardie..... | 79 |
| Hyperhidrose | 79 |
| Syndrome de Raynaud, cyanose | 80 |
| Migraine | 80 |
| Epistaxis..... | 80 |

| | |
|--|----|
| Hallucinations | 81 |
| Agressivité, colère | 81 |
| Anorexie, perte de poids | 81 |
| Bruxisme | 82 |
| Maturation sexuelle retardée | 82 |
| Dysfonction érectile, érection augmentée, dysfonction sexuelle, troubles menstruels..... | 82 |
| Exposition pendant la grossesse..... | 83 |
| Toxicité cardiorespiratoire néonatale (tachycardie foétale, détresse respiratoire, apnée)..... | 84 |
| Cas d'exposition foétale d'origine paternelle..... | 84 |
| Syndrome de sevrage | 85 |
| Utilisations hors AMM (off label use)..... | 85 |
| Interaction potentielle méthylphénidate et α_2 agonistes | 86 |
| Atteintes oculaires | 86 |
| 5.2. Rapport de l'étude sur l'utilisation du méthylphénidate en Europe (mise à jour 2011 sur les données 2008, 2009 et 2010) par IMS Health | 87 |
| 6. Mesures prises depuis la Commission Nationale du 22 novembre 2011..... | 89 |
| 7. Discussion | 90 |
| 7.1. Données récentes de la littérature | 91 |
| 7.2. Valvulopathies | 92 |
| Données de la BNPV | 93 |
| Données des laboratoires | 93 |
| Données de la littérature | 94 |
| 7.3. Hypertension artérielle pulmonaire | 94 |
| Données de la BNPV | 94 |
| Données des laboratoires | 95 |
| Données de la littérature | 95 |
| 7.4. Cardiomyopathie hypertrophique..... | 96 |
| Données de la BNPV | 97 |
| Données des laboratoires | 97 |
| Données internationales issues de la base des laboratoires Novartis avec le code MedDRA « Cardiomyopathie » | 97 |

| | |
|--|-----|
| Données internationales issues de la base des laboratoires Janssen-Cilag avec le code MedDRA "Cardiomyopathie"..... | 97 |
| Données de la littérature..... | 98 |
| 7.5. Toxicité à long terme | 100 |
| 7.6. Mort subite..... | 101 |
| 8. Conclusion..... | 101 |
| 9. Bibliographie..... | 104 |
| 10. Table des figures..... | 109 |
| 11. Table des tableaux | 111 |
| 12. Annexe 1 – Notifications des effets indésirables dans la BNPV en 2011. | 116 |
| 13. Annexe 2 – Notifications des effets indésirables dans la BNPV du 1 ^{er} janvier au 1 ^{er} septembre 2012..... | 123 |
| 14. Annexe 3 - Détails par "Système Classe organe" des effets indésirables sous méthylphénidate dans la BNPV depuis sa mise sur le marché au 31 décembre 2011 en France. | 128 |
| 15. Annexe 4 – Détails par "Système Classe organe" des effets indésirables sous méthylphénidate dans la BNPV et les bases de pharmacovigilance des laboratoires de sa commercialisation au 31 décembre 2011 en France..... | 133 |
| Affections psychiatriques et du système nerveux (SOC)..... | 134 |
| Affections de la peau et des tissus sous-cutanés (SOC) et troubles allergiques (HLGT) | 137 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration (SOC)..... | 138 |
| Affections cardiaques (SOC) et vasculaires (SOC)..... | 139 |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques (SOC)..... | 140 |
| Mésusage de médicaments ou de produits chimiques (LLT) | 141 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (SOC)..... | 142 |
| Affections gastro-intestinales (SOC) | 143 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique (SOC)..... | 144 |
| Affections endocriniennes (SOC), troubles du métabolisme et de la nutrition (SOC) et/ou Affections des organes de reproduction et du sein (SOC). | 145 |

| | |
|--|-----|
| Affections du rein, des voies urinaires (SOC) - troubles de la fonction sexuelle et de la fertilité (HLGT)..... | 146 |
| Affections hépatobiliaires (SOC) | 147 |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe (SOC) – Affections des voies aériennes supérieures (HLGT) - Troubles dentaires et gingivaux (HLGT), | 148 |
| Affections oculaires (SOC) | 149 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (SOC) | 150 |
| Investigations (SOC) | 150 |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (SOC) | 151 |
| 16. Annexe 5 - RCP européen final de 2010 suite au CHMP du 27 mai 2009.... | 152 |

RESUME

Point sur le suivi de pharmacovigilance du méthylphénidate

Introduction

Ce point fait suite au Comité Technique du 28 juin 2011 et à la Commission Nationale du 22 novembre 2011 portant sur des données arrêtées au 31 décembre 2010.

Les données enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 1^{er} septembre 2012 et les données nationales des laboratoires sur la période du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2011 ont été analysées.

Une étude d'utilisation du méthylphénidate en France entre 2005 et 2011 (incidence, prévalence et utilisation hors AMM) a été réalisée à partir de données EGB.

Résultats

- **Données de la BNPV et des laboratoires Novartis et Janssen-Cilag en France**

En 2011, 144 notifications d'effets indésirables susceptibles d'être secondaires à la prise de méthylphénidate ont été répertoriées en France.

Ritaline[®] et Ritaline[®] LP : 62 notifications, 19 graves et 43 non graves.

Concerta[®] LP : 40 notifications, 16 graves et 24 non graves.

Quasym[®] LP : 39 notifications, 4 graves et 35 non graves.

Du 1^{er} janvier 2011 au 1^{er} septembre 2012, 73 notifications ont été répertoriées dans la BNPV dont 37 lors d'une utilisation hors AMM. Sur les 25 notifications de 2012, un mésusage intentionnel est rapporté dans 7 cas. Sur l'ensemble des données 2011-2012, deux cas d'exposition durant la grossesse sont mentionnés, risque de *spina bifida* non élucidé.

En 2012, deux cas de valvulopathies chez des enfants ont été notifiés : un cas en cours d'évaluation, un cas considéré "guéri". Un cas d'HTAP a également été notifié : utilisation du méthylphénidate dans le cadre de contre-indication avec prise concomitante d'un traitement co-suspect (Proglidem[®]).

- **Cas notifiés en France depuis le début de la commercialisation du méthylphénidate**

Depuis le début de la commercialisation du méthylphénidate jusqu'au 31 décembre 2011, 813 notifications ont été enregistrées.

- 181 notifications ont été enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Ces notifications concernaient 113 garçons, 30 filles de moins de 18 ans (âge moyen de 10 ans \pm 3 ans) et 38 adultes ;

- 632 notifications ont été enregistrées par les laboratoires Novartis, Janssen-Cilag et Shire.

- **Données d'utilisation**

Entre 2005 et 2011, le nombre de patients ayant reçu un traitement par méthylphénidate a augmenté de 71% (24 586 en 2005, 42 023 en 2011), avec une augmentation de l'utilisation hors AMM (estimée à 35% des remboursements en 2005 et à 42% en 2011, selon les indicateurs choisis). La répartition de l'évolution des remboursements dépend de la zone géographique.

Conclusions et propositions du rapporteur

Suite à la Commission Nationale de novembre 2011, les mesures de prescription et de délivrance ont été rappelées. Les données de pharmacovigilance et de l'étude d'utilisation mettent en évidence une utilisation hors AMM croissante et que l'on peut estimer proche de 40%.

En attente des résultats des études à long terme, le mécanisme d'action du méthylphénidate sur les récepteurs 5HT_{2B} et les conséquences de la prescription hors AMM sur son profil de tolérance doivent être étudiés.

En l'absence de consensus et devant la suspicion d'un risque cardiovasculaire, un ECG et une échographie cardiaque avant et en cours de traitement devraient être effectués.

Le rapport bénéfice/risque du méthylphénidate doit continuer à être régulièrement réévalué.

Ce point fait suite au Comité Technique du 28 juin 2011 et à la Commission Nationale du 22 novembre 2011 portant sur des données arrêtées au 31 décembre 2010. Les précédentes présentations se sont déroulées lors des Comités Techniques du 07 février 2006, du 17 décembre 2000 et du 28 juin 2011. Ce suivi national concerne le méthylphénidate commercialisé sous les noms de Ritaline[®], Ritaline[®] LP, Concerta[®] LP et Quasym[®] LP.

La période d'étude des données nationales et internationales pour ce rapport est du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2011.

En complément, nous avons analysé la Base Nationale de Pharmacovigilance du 1^{er} janvier 2012 au 1^{er} septembre 2012.

1. Introduction

Le méthylphénidate a reçu sa première autorisation de mise sur le marché il y a cinquante ans avec un enregistrement en Suisse en octobre 1954. La première autorisation de mise sur le marché en France date du 31 juillet 1995. En France, le chlorhydrate de méthylphénidate est commercialisé initialement sous le nom de Ritaline[®], sous la forme d'un comprimé à libération immédiate pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (THADA), chez l'enfant de plus de 6 ans, sans limite supérieure d'âge. Depuis 1999, dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie, il est indiqué, en cas d'inefficacité du modafinil, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

1.1. Population cible

Le THADA est considéré comme une pathologie de l'enfance qui diminue à l'adolescence et disparaît à l'âge adulte. Actuellement, le diagnostic chez l'enfant est réalisé selon les critères de l'Association Psychiatrique Américaine (DSM-IV - APA)¹ ou selon la Classification Internationale des maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), CIM-10 (ICD-10)².

L'existence de 2 classifications CIM-10 / DSM-IV induit un calcul de la prévalence de la pathologie différent selon le type de classification utilisée. La classification DSM-IV

rédigée par l'Association Américaine de Psychiatrie et la classification CIM-10 publiée par l'OMS diffèrent de manière importante dans les critères diagnostiques avec seulement 68% de concordance ³. La classification CIM-10 est la plus restrictive. Par exemple ⁴ dans cette classification, le diagnostic de THADA nécessite l'association d'inattention et d'hyperactivité, tandis que la classification DSM-IV ne requiert que l'un ou l'autre des 2 signes ⁵, les symptômes doivent apparaître avant l'âge de 6 ans dans la CIM-10 et avant l'âge de 7 ans pour la DSM-IV. Les signes cliniques doivent être observés par le clinicien dans la CIM-10 et non seulement par les parents ou les enseignants comme dans la DSM-IV.

En pratique, l'utilisation de la classification DSM-IV permet "d'élargir" le diagnostic du THADA. Ceci est un élément d'explication des différences de prévalence de la pathologie, en fonction de la classification utilisée. La définition utilisée a un fort impact sur le diagnostic. Lahey *et al* en 2006⁶ met en évidence que seul 26% des enfants diagnostiqués par le DSM-IV remplissent les critères du CIM-10. Dans l'étude de Lee ⁵, ce pourcentage tombe à 11%.

La nouvelle classification DSM-V, en cours de rédaction, devrait « alléger » les critères diagnostiques de la maladie, inclure des critères flous et ainsi augmenter le nombre de patients potentiels à traiter (<http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>).

La DSM-V en cours de réalisation est fortement remise en question par diverses personnalités telles que Allen Frances, ancien président du groupe de travail sur la DSM-IV (<http://www.psychologytoday.com/blog/dsm5-in-distress/201201/is-dsm-5-public-trust-or-apa-cash-cow>) et Suzy Chapman (<http://dxrevisionwatch.wordpress.com/>). La 166^{ème} rencontre de l'Association Psychiatrique Américaine à San Francisco, le 18-22 mai 2013, marquera le lancement officiel de DSM-V.

L'avis de la commission de transparence sur Quasym[®] LP du 10 mars 2010 ⁷ estime que le nombre d'enfants souffrant de THADA serait compris entre 135 000 et 169 000. Le taux de prévalence global semble s'infléchir à l'adolescence. Il existe peu de données épidémiologiques françaises, en dehors d'une expertise collective de l'INSERM de 2001. La prévalence du THADA varie selon la classification utilisée pour diagnostiquer ce syndrome (DSM ou CIM 10). Les études utilisant le DSM produisent des taux de prévalence pour la période d'âge scolaire le plus souvent compris entre 5% et 10%, à l'inverse de celles utilisant la CIM 10 qui produisent des taux variant de 0,4% à 4,2%. Le taux de prévalence global semble s'infléchir à l'adolescence. Par

comparaison, selon le National Institute for Health and Clinical Excellence ou NICE, la prévalence estimée du THADA au Royaume-Uni chez les enfants scolarisés de 6 à 16 ans serait de 1%. Seule une faible proportion des patients atteints (les formes les plus sévères) relève d'un traitement par méthylphénidate.

En France, sur la base des études épidémiologiques utilisant la classification CIM 10, la prévalence des formes les plus sévères de THADA, retenue par les experts (expertise collective INSERM), serait de l'ordre de 2% pour la période d'âge scolaire. Elle serait de 3% à 4% chez les garçons et de 1% chez les filles. Ces chiffres ne tiennent pas compte de la régression progressive des troubles à l'adolescence. (Données Commission de transparence Quasym[®] LP du 10 mars 2010⁷).

Une enquête téléphonique afin de déterminer la prévalence du THADA en France a été réalisée en 2008⁸. Sur 18 millions de numéros de téléphone, 7 912 numéros de téléphone ont été choisis au hasard, 1 012 familles (24,2%) sont incluses dans l'enquête. Un entretien téléphonique est réalisé avec toutes les familles avec un enfant entre 6 à 12 ans. Cet entretien porte sur les symptômes du THADA, les "troubles de conduite" et les "troubles oppositionnels avec provocation" ainsi que d'autres caractéristiques. Les symptômes étudiés se produisent chez 3,5% à 5,6% des jeunes. Le problème majeur de cette étude est l'ajout d'autres symptômes associés au THADA tels que les "troubles de conduite" et les "troubles oppositionnels avec provocation" qui majorent la prévalence de la pathologie.

1.2. Présentations ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France (AMM)

Le méthylphénidate est commercialisé, en France, par trois laboratoires pharmaceutiques : Novartis (Ritaline[®], Ritaline[®] LP), Janssen-Cilag (Concerta[®] LP) et Shire (Quasym[®] LP).

Tableau 1 : Données administratives du méthylphénidate (1).

| | | | | | | |
|----------------------------|---|--|--|--|---|---|
| DCI | Chlorhydrate de méthylphénidate | | | | | |
| Classe pharmacologique | Psychostimulant | | | | | |
| ATC | N06BA04 | | | | | |
| Nom Commercial | Ritaline® | Ritaline® LP | Concerta® LP | Quasym® LP | Méthylphénidate Rubio® | Medikinet® |
| Forme pharmaceutique | Boite de 14, 28 et 30 Comprimé blanc 10 mg à libération immédiate | Boite de 28, 30, 100 Gélule de 10, 20, 30 et 40 mg à libération prolongée | Boite de 28 Comprimé de 18, 27, 36 et 54 mg à libération prolongé | Boite de 10, 28, 30, 60 Gélule de 10, 20 et 30 mg à libération modifiée (deux phases de libération du principe actif) | Boite de 20, 30, 40, 50, 100 Comprimé de 5, 10 et 20 mg à libération immédiate | Boite de 28 et 30 Gélule de 5, 10, 20 mg à libération immédiate Boite de 28 et 30 Gélule de 5, 10, 20, 30 et 40 mg à libération modifiée (deux phases de libération du principe actif) |
| Indications | Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (THADA), chez l'enfant de plus de 6 ans, sans limite supérieure d'âge | | | | | |
| | Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans depuis 1999 | Pas d'indication dans la narcolepsie | Pas d'indication dans la narcolepsie | Pas d'indication dans la narcolepsie | Pas d'indication dans la narcolepsie | Pas d'indication dans la narcolepsie |
| Mise à jour du RCP | le 07 juillet 2011 | le 13 septembre 2011 | le 29 février 2012 | le 1er février 2012 | le 12 janvier 2004 | le 26 mars 2012 |
| Procédure d'enregistrement | Procédure nationale | Procédure nationale | Procédure par reconnaissance mutuelle | Procédure par reconnaissance mutuelle | Procédure par reconnaissance mutuelle | Procédure décentralisée |

Tableau 2 : Données administratives du méthylphénidate (2).

| | Ritaline® | Ritaline® LP | Concerta® LP | Quasym® LP | Méthylphénidate Rubio® | Medikinet® |
|--|--|---|--|---|---|---|
| Titulaire de l'AMM | Novartis | Novartis | Janssen-Cilag | Shire | Rubio SA | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co.KG |
| Date AMM | le 17 juillet 1995 Rectificatifs le 31 juillet 1995 | le 05 mai 2003 | le 28 mars 2003 révisée en octobre 2007 <i>Forme à 27 mg : Archivée</i> depuis le 04 aout 2011 | le 27 décembre 2007 | le 12 janvier 2004 Abrogée depuis le 24 novembre 2009 | <i>Forme à libération immédiate à 10 mg :</i> le 28 septembre 2011 <i>Autres formes :</i> le 18 juillet 2011 |
| Date de déclaration de commercialisation en France | Boite de 30 : le 19 septembre 1996 Boites de 14 et 28 non commercialisées et date de commercialisation non communiquée à l'ANSM | Forme 20, 30 et 40 mg : Boite de 28 le 06 juillet 2005 Boite de 100 non commercialisée et déclaration de commercialisation non communiquée à l'ANSM Boite de 30 arrêt de commercialisation le 06 juillet 2005 <i>Forme à 10 mg :</i> Boite de 28, 30 et 100 non commercialisée et déclaration de commercialisation non communiquée à l'ANSM. | <i>Forme 18 mg :</i> le 17 mai 2004 <i>Forme 54 mg :</i> le 04 septembre 2006 <i>Forme 27 mg :</i> non commercialisée et AMM archivée. | le 14 février 2011 Boites 10, 30 et 60 non commercialisées et date de déclaration de commercialisation non communiquée à l'ANSM. | AMM Abrogée | Non commercialisée Déclaration de commercialisation non communiquée à l'ANSM. |

Tableau 3 : Données administratives du méthylphénidate (3).

| | Ritaline® | Ritaline® LP | Concerta® LP | Quasym® LP | Méthylphénidate Rubio® | Medikinet® |
|---|---|---|---|---|------------------------|------------|
| Avis de la Commission de la Transparence | <p>Avis du 08 et 22 novembre 1995 - mise à jour le 12 juin 2002 : « Le niveau du service médical est rendu important. Cette spécialité présente une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans la stratégie de prise en charge de la narcolepsie en tant que traitement de 2ème intention (Avis du 24/05/2000). L'absence d'alternatives thérapeutiques validées et la nécessité de traiter les enfants, afin de ne pas compromettre leurs capacités d'acquisition et dans le but de ne pas voir se développer une personnalité antisociale, conduisent à proposer une amélioration du service médical rendu de type II (importante) en terme d'efficacité, malgré certaines incertitudes en terme de tolérance à long terme (Avis du 22/11/1995). ».</p> | <p>Avis du 14 janvier 2004 « Le niveau du service médical rendu est important. Les données fournies dans le dossier ne permettent d'accorder à la spécialité Ritaline® LP qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de commodité d'emploi par rapport au méthylphénidate à libération immédiate ».</p> | <p>Avis du 29 octobre 2003 « Le service médical rendu est important. La spécialité Concerta® LP apporte une amélioration de service médical rendu mineure (ASMR IV) en terme de commodité d'emploi par rapport au méthylphénidate à libération immédiate ».</p> | <p>Avis du 10 mars 2010 « Le service médical rendu est important. Les spécialités Quasym® LP 10 mg, 20 mg et 30 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de méthylphénidate à libération immédiate ou prolongée ».</p> | - | - |
| Condition de prescription | <p>STUPÉFIANTS</p> <p>Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription limitée à 4 semaines Prescription réservée aux spécialistes et services NEUROLOGIE Prescription réservée aux spécialistes et services PEDIATRIE Prescription réservée aux spécialistes et services PSYCHIATRIE</p> | | | | | |
| Prix | <p>6.76 € (30 cp de 10 mg) Remb Séc soc à 65 %. Collect.</p> | <p>25,87 € (28 gél à 20 mg) 32,66 € (28 gél à 30 mg) 40,77 € (28 gél à 40 mg) Remb Séc soc à 65 %. Collect.</p> | <p>42,12 euros (28 cp à 18 mg) 55,77 euros (28 cp à 36 mg) 64,53 euros (28 cp LP à 54 mg) Remb Séc soc à 65 %. Collect.</p> | <p>19,52 € (28 gél à 10 mg) 25,97 € (28 gél à 20 mg) 32,66 € (28 gél à 30 mg) Remb Séc soc à 65 %. Collect.</p> | - | - |

1.3. Conditions de prescription

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

- La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie. Cette prescription est valable un an au maximum. 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 hospitalière datant de moins d'un an. En l'absence de l'une des deux ordonnances, le renouvellement est interdit.
- 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.

Depuis 2008, pour prétendre à la prise en charge par l'Assurance Maladie, le patient doit indiquer obligatoirement à son médecin le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance. Le médecin, quant à lui, doit mentionner son nom sur la prescription qui doit être exécutée par le pharmacien désigné.

Depuis le 12 avril 2012, l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrale, officinales et hospitalières de méthylphénidate sont restreintes

dans les indications thérapeutiques prévues par l'AMM à l'enfant de moins de 12 ans et aux adultes souffrant de troubles de la déglutition ou dénutris.

La posologie préconisée est comprise entre 0,3 et 1 mg/kg/j avec une dose maximale conseillée de 60 mg/j, en 2 à 3 prises avec la forme immédiate, en 1 prise par jour, de préférence le matin, pour les formes à libération prolongée. La posologie minimale efficace doit être obtenue de façon progressive. Le traitement peut être arrêté pendant les week-ends et/ou la période des vacances et doit être intégré dans une stratégie globale de prise en charge psychothérapeutique et éducative du patient. Le schéma posologique est identique chez l'enfant de plus de 6 ans pour la narcolepsie, avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil.

Chez l'adulte narcoleptique, la posologie de Ritaline[®] recommandée est de 10 mg à 15 mg par jour, avec une augmentation graduelle, toutes les semaines, jusqu'à obtention de la posologie optimale. Les posologies moyennes sont en général de 20 à 30 mg, parfois 40 à 60 mg/j avec une dose journalière supérieure à 60 mg/j non recommandée. Le fractionnement du traitement doit être adapté individuellement. Toutefois la plupart des patients sont contrôlés par 2 à 3 prises par jour. Il convient d'éviter l'administration le soir en raison du risque d'insomnie.

Une lettre d'information a été envoyée par les 3 détenteurs d'autorisation de mise sur le marché en France en septembre 2012 aux professionnels de santé rappelant les conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation des médicaments contenant du chlorhydrate de méthylphénidate ainsi que des recommandations de surveillance de ses effets indésirables.

1.4. Formulations

L'utilisation de méthylphénidate sous forme de dispositif transdermique est disponible aux Etats-Unis d'Amérique. Il est commercialisé sous le nom de Daytrana[®] 10, 15, 20 et 30 mg/9 heures par les laboratoires Noven Pharmaceuticals et Shire US avec une autorisation de commercialisation depuis le 06 avril 2006⁹. Il a fait l'objet d'une alerte de la Food and Drug Administration (FDA) en décembre 2009 sur 305 cas de réactions cutanées de contact¹⁰. La forme d-isomère est pharmacologiquement plus active que le l-isomère^{11, 12}. Elle est commercialisée sous le nom de Focalin[®] par les laboratoires Novartis uniquement aux Etats Unis d'Amérique.

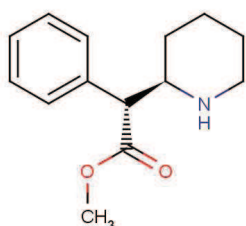
1.5. Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de méthylphénidate [acétate de dl-threo-méthyl-2-phényl-2-[1-piperidyl]] est un dérivé de la pipéridine, structurellement semblable à l'amphétamine. Les propriétés pharmacologiques du méthylphénidate sont, pour l'essentiel, identiques à celles des amphetaminiques. C'est un stimulant du système nerveux central, sympathomimétique indirect.

Le méthylphénidate est un racémique composé de 1 : 1 d-méthylphénidate (d-MPH) et de l-méthylphénidate (l-MPH). Le l-énantiomère est probablement inactif pharmacologiquement. Il est admis que les principaux effets thérapeutiques du méthylphénidate sont imputables au d-énantiomère ¹³.

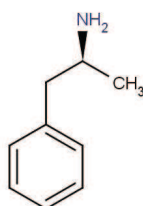
Le méthylphénidate est un amphétamine-like. Il augmente la neurotransmission dopaminergique, en particulier au niveau striatal et frontal, en inhibant les transporteurs de la dopamine pré-synaptique.

Figure 1 : Structure moléculaire du d méthylphénidate.



<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00182/structure> ¹⁴

Figure 2 : Structure moléculaire de l'amphétamine.



<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00182>

La relation entre le mode d'action et l'effet clinique chez l'Homme n'est pas encore complètement élucidée ¹⁵, mais il est supposé que l'effet est dû à l'activation de la formation réticulée du tronc cérébral, ainsi que du cortex. Son activité sur le système nerveux central est d'intensité moyenne avec les effets psychiques prédominant sur les effets moteurs.

En bloquant la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau du neurone présynaptique, il augmente la libération de ses mono-amines au niveau de l'espace synaptique. Il agit par blocage du transporteur de la dopamine (DAT), la dopamine étant un élément clef neuromodulateur de l'attention, de la fonction motrice et de la mémoire. De ce fait, la concentration synaptique de dopamine est augmentée en bloquant la recapture du transporteur de la dopamine ¹⁶. Diverses études *in vitro* ont pour but de préciser les affinités individuelles du méthylphénidate pour les différents sites des transporteurs des mono-amines. Le d-énantiomère aurait également une affinité pour les récepteurs 5-hydroxytryptamine (sérotonine) 1A et 2B (5-HT_{1A} et 5-HT_{2B}) mais la détermination de l'effet pharmacologique spécifique de cette affinité nécessite des études complémentaires.

Le méthylphénidate agirait également en inversant les effets de la scopolamine, antagoniste de l'acétylcholine muscarinique et de la mécamylamine, antagoniste nicotinique de l'acétylcholine ^{17, 18}.

1.6. Pharmacocinétique

Après administration orale, le méthylphénidate est absorbé rapidement et presque complètement. Compte tenu d'un important effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique n'atteint qu'environ 30% (11-51%) de la dose. La prise concomitante de nourriture n'a pas d'effet sur l'absorption. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes, en moyenne, en 2 heures après l'administration de 0,30 mg/kg. Les concentrations thérapeutiques sont de l'ordre de 40 nmol/l (11 ng/ml). Cependant les concentrations plasmatiques maximales varient notablement d'une personne à l'autre. Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) ainsi que les concentrations plasmatiques maximales sont proportionnelles à la dose administrée.

La biotransformation du méthylphénidate par la carboxylestérase CES1A1 est rapide et complète. Les concentrations plasmatiques maximales du métabolite principal désestérifié, l'acide α -phényl 2-pipéridine acétique, sont atteintes environ 2 heures après l'administration de méthylphénidate et sont environ 50 fois plus élevées que celles de la substance inchangée. La demi-vie de l'acide α -phényl 2-pipéridine acétique est environ deux fois supérieure à celle du méthylphénidate, et la clairance systémique

moyenne est de 0,17 l/h/kg. Les métabolites hydroxylés (hydroxyméthylphénidate et acide hydroxyritalinique notamment) ne sont décelables qu'en faible quantité. L'activité thérapeutique semble due essentiellement à la substance inchangée.

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du méthylphénidate est de 2 heures. La clairance apparente moyenne du racémique est de 10 l/h/kg après administration par voie orale et la clairance systémique du racémique est de 0,565 l/kg après administration par voie intraveineuse chez le volontaire sain adulte ¹⁹.

Après administration orale, environ 90% de la dose est excrétée dans les urines et environ 1 % dans les fèces sous forme de métabolites, et ce en 48 à 96 heures. On ne retrouve que de faibles quantités de méthylphénidate inchangé dans les urines (< 1%).

La majeure partie de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'acide α -phényl 2-pipéridine acétique (60-90%).

2. Pharmacovigilance française

2.1. Données sur la période du 01 janvier 2011 au 31 décembre 2011

Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance française du 01 janvier 2011 au 31 décembre 2011

Depuis la dernière mise à jour du 31 décembre 2010, 48 notifications d'effets indésirables en 2011 ont été enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance française (BNPV). La recherche a été effectuée avec méthylphénidate considéré comme "suspect" selon les critères d'imputabilité de l'organisation mondiale de la santé (OMS). A noter, dès à présent, **23** notifications sur 48 sont hors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

- 15 pour Ritaline[®], 4 pour Ritaline[®] LP, 1 pour l'association Ritaline[®]-Ritaline[®] LP (20),
- 18 notifications pour Concerta[®] LP,

- 7 pour Quasym[®],
- 2 pour l'association des 2 produits,
- 1 notification concernant la prise de Ritaline[®] puis de Concerta[®] LP.

Tableau 4 : Nombre de cas graves et non graves dans la BNPV avec méthylphénidate en 2011.

| | 2011 |
|----------------|-----------|
| Cas Graves | 21 |
| Cas Non Graves | 27 |
| Total | 48 |

L'évolution, quand elle est précisée, est favorable (23 guérisons sans séquelle). Douze patients sont non rétablis au moment de la notification. L'évolution est inconnue pour 12 patients et 1 champ est non renseigné.

Les notifications sont détaillées en Annexe 1 – Notifications des effets indésirables dans la BNPV en 2011.

Notifications concernant Ritaline[®] et Ritaline[®] LP

- ✦ 20 notifications dont 12 dans des indications hors AMM.
- ✦ 7 cas graves et 13 cas non graves
 - ➔ 8 affections psychiatriques et du système nerveux,
 - ➔ 3 affections musculo-squelettiques,
 - ➔ 3 affections de la peau et des tissus sous-cutanés,
 - ➔ 3 mésusages intentionnels,
 - ➔ 2 troubles généraux et anomalies au site d'administration,
 - ➔ 1 affection hépatobiliaire.

Dans le cadre de l'AMM

Affections psychiatriques et du système nerveux

- 1 intoxication volontaire chez un patient de 21 ans narcoleptique d'évolution favorable,
- 1 hémiplégie flasque chez une adolescente de 15 ans non rétablie après l'arrêt du traitement,
- 1 épisode de sentiment de tristesse chez un garçon de 12 ans, traité par Ritaline® et Singulair®,
- 1 épisode d'hallucinations mixtes chez un garçon de 12 ans d'évolution favorable à l'arrêt du traitement.

Effets d'ordre général

- 1 épisode de douleurs abdominales et articulaires chez une fillette guérissant à l'arrêt du traitement avec réapparition des symptômes à la réintroduction du traitement .

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés,

- 2 urticaires chez des filles de 9 ans ,
- 1 atteinte des ongles chez une fille de 9 ans d'évolution inconnue avec poursuite du traitement .

Hors AMM et mésusage

Erreur d'administration

- 1 surdosage accidentel chez une patiente de 81 ans en soins palliatifs

d'évolution favorable à l'arrêt du méthylphénidate.

Détournement

- 2 cas de pharmacodépendance (**cas grave** –) dont une femme de 28 ans s'injectant en intraveineux le produit acheté illégalement.

- 1 usage hors indication pour un usage détourné chez un patient de 23 ans, consommateur également de MDMA et de GHB (cas grave –).

Chez l'adulte

- 1 épisode d'hallucinations visuelles et crise d'angoisse chez une femme de 48 ans d'évolution favorable à l'arrêt du traitement.
- 1 hépatite (ALAT=2N et ASAT=3N) chez une patiente de 64 ans traitée pour apathie

- 1 chute chez une patiente de 73 ans traitée pour une maladie de Parkinson. A l'arrêt du traitement, la patiente ne chute plus ,
- 1 trouble du contrôle des impulsions et hypersexualité chez un patient de 72 ans traité pour une maladie de Parkinson non rétabli, patient également traité par Sifrol® (pramipexole) et Sinemet® (lévodopa+carbidopa) (cas grave)

Chez l'enfant

- 1 épisode de dyskinésies chez un garçon de 6 ans d'évolution favorable à l'arrêt des traitements,

- 1 syndrome extrapyramidal chez une fille de 7 ans traitée pour déficience intellectuelle avec hyperkinésie,

- 1 perte de poids de 10% en 10 mois chez une fille de 9 ans traitée pour hyperactivité,
- 1 épisode de contractures musculaires chez un patient de 17 ans traité pour autisme et hyperactivité .

Notifications concernant Concerta® LP

- ✦ 18 notifications dont 8 dans des indications hors AMM
- ✦ 10 cas graves, 8 cas non graves
 - ➔ 7 affections psychiatriques et du système nerveux,
 - ➔ 3 affections cardiaques et vasculaires dont 2 chez des adultes (hors AMM),
 - ➔ 3 affections musculo-squelettiques,
 - ➔ 2 lésions, intoxications liées aux procédures,
 - ➔ 1 affection de la peau et des tissus mous,
 - ➔ 1 affection hématologique et du système lymphatique,
 - ➔ 1 effet d'ordre général.

Dans le cadre de l'AMM

Affections psychiatriques et du système nerveux

- 1 tentative de suicide chez 1 garçon de 14 ans (**cas grave**),
- 1 trouble obsessionnel compulsif chez un garçon de 14 ans d'évolution inconnue (**cas grave**),
- 1 syndrome dépressif aggravé, majoration de l'anxiété, idées suicidaires et comportement impulsif nécessitant l'arrêt du traitement, chez un garçon de 13 ans, non rétabli au moment de la notification (**cas grave** –),
- 1 état dépressif avec sentiment de tristesse chez un garçon de 16 ans non rétabli

Affections cardiaques et vasculaires

- 1 épisode de palpitations non grave chez un garçon de 10 ans,

Affections de la peau et des tissus mous

- 1 rash cutané prurigineux à type d'urticaire intense chez un garçon de 10 ans d'évolution favorable à l'arrêt du traitement .

Affections hématologiques et du système lymphatique

- 1 microcytose, polyglobulie et hypocholestérolémie chez un garçon de 16 ans, évolution inconnue .

Affections musculo-squelettiques

- 2 retards de croissance chez des garçons de 8 ans (**cas grave -**) et 11 ans , nécessitant l'arrêt du traitement pour le garçon de 11 ans (évolution inconnue),
- 1 maladie de Dupuytren chez un garçon de 13 ans d'évolution inconnue, dont le traitement a été poursuivi (**cas grave -**).

Hors AMM et mésusage

Erreur d'administration

- 2 enfants de 9 et 11 ans ayant pris un comprimé supplémentaire ou un dosage plus important et présentant des épisodes d'insomnie avec céphalées et d'agitation avec palpitations cardiaques d'évolution favorable .

Chez l'adulte

- 2 épisodes de tachycardie et de palpitations chez respectivement une femme de 37 ans traitée pour troubles psychologiques (**cas grave – déclaration patient -**) et une femme de 21 ans traitée pour stimulation psychique (**cas grave -**).

Chez l'enfant

- 1 cas d'automutilation chez un garçon de 13 ans traité dans le cadre d'un syndrome de troubles de l'attention sans hyperactivité avec guérison sans séquelles à l'arrêt du traitement (**cas grave -**),
- 1 enfant de 4 ans présentant des troubles du comportement avec hyperactivité et insomnie. Modification du traitement, Concerta® LP remplacé par Ritaline®, évolution favorable (**cas grave -**),
- 1 cas de tics moteurs chez un garçon de 7 ans traité pour troubles du comportement également par cyamémazine (Tercian®) guérissant à l'arrêt du traitement ,
- 1 malaise avec perte de connaissance chez une fille de 15 ans traité pour troubles du comportement (**cas grave -**) d'évolution favorable sans réapparition des symptômes à la reprise du traitement au même dosage.

Notifications concernant Ritaline® puis Concerta® LP

- ◆ 1 cas grave hors AMM.
 - ➔ 1 retard staturo-pondéral.

Hors AMM et mésusage

- 1 retard staturo-pondéral chez un garçon de 6 ans traité à partir de 5 ans ½ par Ritaline® puis Concerta® LP.

Notifications concernant Quasym[®] LP

- ◆ 7 notifications, toutes respectant l'AMM.
- ◆ 2 cas graves et 5 cas non graves
 - ➔ 3 affections psychiatriques,
 - ➔ 2 affections hépatobiliaires,
 - ➔ 1 affection de la peau et des tissus sous-cutanés,
 - ➔ 1 trouble d'ordre général.

Affections psychiatriques

- 2 épisodes d'agitation dont 1 grave chez un garçon de 9 ans d'évolution favorable à l'arrêt du traitement (**cas grave** –) et chez un garçon de 11 ans également traité par valpromide (Dépamide[®]).
- 1 épisode d'agressivité chez un garçon de 8 ans d'évolution favorable à l'arrêt du traitement .

Affections hépatobiliaires

- 1 épisode de spasmes abdominaux avec épigastalgies chez un garçon de 8 ans (**cas grave** –) d'évolution inconnue à l'arrêt du traitement,
- 1 épisode de diarrhées guérissant à l'arrêt du traitement chez un garçon de 9 ans .

Notifications concernant l'association concomitante de Ritaline[®] et Concerta[®] LP

- ◆ 2 notifications, 1 cas grave et 1 cas non grave
 - ➔ 1 insuffisance aortique,
 - ➔ 1 anorexie.
- 1 insuffisance aortique chez une femme de 38 ans traitée pour narcolepsie (Concerta[®] LP non indiqué dans la narcolepsie),

- 1 anorexie chez une femme de 38 ans traitée pour un THADA de l'adulte avec guérison à l'arrêt du traitement .

Données du 1^{er} janvier au 1^{er} septembre 2012

Vingt cinq déclarations de pharmacovigilance sont présentes dans la BNPV française.

Les déclarations sont présentées sous forme de tableau en Annexe 2.

- **Deux cas suspects de valvulopathie mitrale**

- **Un cas d'hypertension artérielle pulmonaire**

- **Un cas de photosensibilité grave**

- **Un cas de désinhibition**

- Sept cas de mésusage sur 25 notifications en 2012.

Données des laboratoires du 01 janvier 2011 au 31 décembre 2011.

Données des laboratoires Novartis pour Ritaline[®] et Ritaline[®] LP

Un rapport détaillé, une liste des notifications et les fiches CIOMS nous ont été fournis par le laboratoire. Soixante dix notifications d'effets indésirables sont présentes dans la base de pharmacovigilance des laboratoires Novartis. Vingt huit notifications ont été exclues car étant des doublons avec la BNPV

Quatre notifications n'ont pas été prises en compte : effet indésirable pendant une transplantation et Ritaline[®] non suspectée dans le commentaire, phosphatases alcalines à 473 UI à 12 ans dans les normes chez l'enfant jusqu'à 15 ans (N=15 - 450 UI), ingestion d'un médicament périmé, absence complète d'information dans la notification.

Six observations sont des observations notifiées par des patients.

Tableau 5 : Nombre d'effets indésirables notifiés avec Ritaline[®] et Ritaline[®] LP en 2011 dans la base de pharmacovigilance des laboratoires Novartis.

2011

| | |
|----------------|-----------|
| | |
| Cas graves | 12 |
| Cas non graves | 30 |
| Total | 42 |

- ♦ Au total, 42 notifications dont 24 dans des indications hors AMM,
 - ➔ 10 affections psychiatriques et du système nerveux,
 - ➔ 8 mésusages intentionnels,
 - ➔ 6 lésions, intoxications et complications liées aux procédures dont 1 exposition pendant la grossesse,

- 4 affections de la peau et des tissus sous-cutanés,
- 3 affections hématologiques et du système lymphatique
- 2 tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes),
- 2 affections gastro-intestinales,
- 2 troubles d'ordre général,
- 2 affections musculo-squelettiques,
- 1 affection vasculaire,
- 1 trouble dentaire et gingival,
- 1 affection hépatobiliaire.

L'évolution n'est pas précisée de façon régulière (11 guérisons, 31 non renseignées).

Dans le cadre de l'AMM ou indication non précisée (indication non mentionnée dans 7 observations).

Affections psychiatriques et du système nerveux

Les effets indésirables neuro-psychiatriques sont les plus fréquents, les troubles psychiatriques les plus nombreux comme déjà observé dans les rapports précédents.

- 1 épisode d'hallucinations visuelles (**cas grave**),
- 1 bradyphrénie,
- 1 épisode de somnolence avec vomissement,
- 1 somnolence,
- 1 trichotillomanie,
- 2 tentatives de suicide, chez un garçon de 17 ans
d'évolution favorable à l'arrêt du traitement (**déclaration patient - cas grave**) et chez un patient de 13 ans
également d'évolution favorable à l'arrêt de traitement (**déclaration patient - cas grave**).

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Les troubles cutanés (**n=3**) correspondent à des effets indésirables attendus telles qu'une alopecie et l'urticaire mais à noter 1 **cas grave** de dermatose bulleuse débutant 2 à 3 semaines après le début du traitement chez un garçon de 11 ans d'évolution favorable à l'arrêt du traitement.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- 1 leucopénie à $3600/\text{mm}^3$ (N=4500-12000), polynucléaires neutrophiles (PNN) à $1520/\text{mm}^3$ (N=2000-7500) et polynucléaires éosinophiles à $50/\text{mm}^3$ (N=100-650) dont l'évolution est inconnue (**cas grave**),
- 1 thrombopénie à $30000/\text{mm}^3$ d'évolution favorable 10 jours après l'arrêt du traitement (**cas grave**),

Affections musculo-squelettiques

- 2 épisodes de crampes musculaires.

Troubles dentaires et gingivaux

- 1 épulis (pseudo tumeur bénigne hyperplasique de la gencive).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- 1 perte d'appétit.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes),

- 1 augmentation du nombre de verrues vulgaires.

Hors AMM et mésusage

Les prescriptions hors AMM concernent une utilisation du médicament dans le cadre de THADA ou d'hyperactivité de l'adulte, dépendance pharmacologique majeure aux opiacés, syndrome de Gilles de la Tourette, hyperactivité sans trouble de l'attention, une trisomie 21, enfant de moins de 6 ans, autisme, dépression, trouble du sommeil, des prescriptions concomitantes de Ritaline[®] et de Concerta[®] LP.

Erreur d'administration

- 2 surdosages involontaires chez des enfants

- 2 erreurs de prescription chez des enfants de 3 ans (**déclaration patient**) sans effet indésirable,
- 1 erreur d'administration chez une patiente de 60 ans traitée pour THADA de l'adulte.

Détournement intentionnel

- 8 détournements d'utilisation volontaire avec surdosage, administration par injection intraveineuse avec des doses estimées jusqu'à 2800 mg/j dont un **cas grave** chez un patient de 40 ans à 400 mg/j et un autre chez un patient de 32 ans (**déclaration patient – cas grave**) prenant Ritaline® LP en intraveineux.

Chez l'adulte

- 1 majoration du nombre de verrues vulgaires chez une femme de 27 ans traitée pour un THADA de l'adulte,
- 2 épisodes d'agressivité chez un adulte (âge et sexe non précisé) traité pour un syndrome de Gilles de la Tourette (**cas grave**),
- 1 épisode de dépression avec idées suicidaires chez un homme de 20 ans traité pour hyperactivité sans déficit de l'attention (**cas grave**),
- 1 épisode de tremblement des extrémités avec sensation d'oppression chez une patiente de 30 ans traité pour dépression (**déclaration patient**),
- 1 alopécie diffuse chez une patiente de 26 ans traitée pour troubles du sommeil (**déclaration patient**),
- 1 épisode de bouffées de chaleur chez un patient de 18 ans traité pour hyperactivité de l'adulte (**déclaration patient**),
- 1 exposition pendant la grossesse chez une patiente de 19 ans d'évolution inconnue (**déclaration patient**).

Chez l'enfant

- 1 majoration de l'hyperactivité chez un enfant de 8 ans traité en association Ritaline® et Concerta® LP,
- 1 thrombocytose à 550 000/mm³ chez un patient de 7 ans autiste, également sous mélatonine, d'évolution inconnue,
- 1 augmentation des transaminases chez un enfant de 11 ans traité pour déficit de l'attention avec troubles du comportement également sous rispéridone (ASAT 39UI/l – N<33 – ALAT 94UI/l – N<48). Les données biologiques hépatiques se normalisent 1 mois après. La poursuite ou non du traitement n'est pas indiquée et le diagnostic d'infection est cytomégalovirus est faite à postériori,

- 1 asthénie et astigmatisme chez un enfant de 8 ans, autiste (déclaration patient)

Données des laboratoires Janssen-Cilag France pour Concerta® LP

La liste des notifications concernant les cas graves et non graves nous a été fournie par le laboratoire. Quarante six notifications d'effets indésirables sont présentes dans la base de pharmacovigilance des laboratoires Janssen-Cilag France. Dix notifications sont identifiées comme des doublons avec la BNPV et 4 notifications issues de la littérature n'ont pas

été prise en compte car ne correspondant pas aux critères de notifications spontanées (article d'orientation générale, ne correspondant pas à 1 cas-patient) ^{20, 21}.

Dix notifications ont déjà été prises en compte dans les rapports antérieurs.

Aucune déclaration patient n'est listée.

Tableau 6 : Nombre d'effets indésirables notifiés pour Concerta® LP en 2011 dans la base de pharmacovigilance des laboratoires Janssen-Cilag France.

2011

| | |
|----------------|----|
| | |
| Cas graves | 6 |
| Cas non graves | 16 |
| Total | 22 |

- ✦ Au total, 22 notifications dont 9 dans des indications hors AMM,
 - ➔ 6 lésions, intoxications et complications liées aux procédures dont 1 exposition au cours de la grossesse,
 - ➔ 6 troubles d'ordre général,
 - ➔ 4 affections psychiatriques et du système nerveux,
 - ➔ 3 affections musculo-squelettiques et systémiques,
 - ➔ 1 affection vasculaire,
 - ➔ 1 affection de la peau et des tissus sous-cutanés,
 - ➔ 1 mésusage intentionnel.

L'évolution n'est pas précisée dans de nombreuses notifications (6 guérisons, 16 non précisées).

Dans le cadre de l'AMM ou indication non précisée (indication non mentionnée dans 2 observations).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- 2 inefficacités et aggravation du THADA dont 1 cas sans information (**cas grave**)
- 1 fièvre,
- 1 retard staturo-pondéral et perte d'appétit chez un garçon de 13 ans avec perte de 2 dérivations standard après un traitement de 1 à 2 ans (**cas grave**). L'évolution est inconnue.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- 1 douleur musculosquelettique thoracique chez un garçon de 12 ans, d'évolution favorable malgré la poursuite du traitement (**cas grave**),
- 1 myalgie,
- 1 trouble tendineux.

Affections psychiatriques et du système nerveux

- 1 insomnie chez un garçon de 7 ans,
- 1 épisode de délire chez un garçon de 18 ans traité pour une indication inconnue (**cas grave**),
- 1 épisode de tics.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

- 2 surdosages chez des enfants de 15 et 16 ans

Affection de la peau et des tissus sous-cutanés (dermatologiques)

- 1 alopécie.

Hors AMM et mésusage

Neuf observations sur les 22 notifications concernent des pathologies pour lesquelles Concerta[®] LP n'est pas indiqué. Les prescriptions hors AMM concernent des adultes traités dans le cadre d'un THADA et un patient hypersomniaque.

Erreur d'administration

- Prise du comprimé de son frère responsable de somnolence chez une fille de 14 ans.

Chez l'adulte

- 1 exposition pendant la grossesse chez une patiente de 28 ans traitée pour un THADA de l'adulte,
- 3 notifications de prescription hors AMM sans effet indésirable chez des adultes traités pour 1 THADA dont 1 avec mésusage,
- 1 épisode d'agitation chez un garçon de 18 ans (**cas grave**),
- 1 sensation de froid chez un garçon de 18 ans traité pour un THADA de l'adulte,
- 1 inefficacité chez une patiente de 31 ans traitée pour une THADA de l'adulte,
- 1 syndrome de Raynaud et douleurs abdominales chez une jeune femme de 19 ans traitée pour hypersomnie (**cas grave**).

Données des laboratoires Shire pour Quasym® LP

La liste des notifications concernant les cas graves et non graves nous a été fournie par le laboratoire. Trente trois notifications d'effets indésirables sont présentes dans la base de pharmacovigilance des laboratoires Shire. Une notification est identifiée comme doublon avec la BNPV . Une déclaration est une déclaration patient.

Tableau 7 : Nombre d'effets indésirables notifiés pour Quasym® LP en 2011 dans la base de pharmacovigilance des laboratoires Shire.

| | 2011 |
|----------------|------|
| Cas graves | 2 |
| Cas non graves | 30 |
| Total | 32 |

- ◆ Au total, 32 notifications dont 2 dans des indications hors AMM,
 - ➔ 14 affections psychiatriques et du système nerveux,
 - ➔ 8 troubles d'ordre général,

- ➔ 5 affections de la peau et des tissus sous-cutanés,
- ➔ 1 mésusage intentionnel,
- ➔ 1 lésion, intoxication et complication liée aux procédures,
- ➔ 1 affection gastro-intestinale,
- ➔ 1 affection musculosquelettique,
- ➔ 1 affection des organes de reproduction et du sein.

L'évolution n'est pas renseignée dans 28 cas, 4 guérisons sans séquelles.

Sept notifications concernent des patients initialement traités par Concerta® LP, six par Ritaline®, une par Concerta® LP et Ritaline®, une par Ritaline® puis Concerta® LP, une par méthylphénidate sans précision puis valpromide (Dépamide®). Dans 4 notifications le changement du traitement initial en Quasym® LP est motivé par des effets indésirables à type d'inefficacité, d'irritabilité et de nervosité, de troubles du sommeil, de tics avec le traitement initial.

Dans le cadre de l'AMM ou indication non précisée (indication non mentionnée dans 14 observations).

Affections psychiatriques et du système nerveux

- 2 épisodes de nervosité,
- 2 tics,
- 5 épisodes d'agressivité
 - 2 agressivités paradoxales chez de jeunes patientes
toutes les 2 initialement sous Concerta® LP,
 - 1 agressivité chez un garçon d'âge non précisé et sans autre information,
 - 1 réaction paradoxale avec agression, épisode durant 17 jours chez un garçon de 9 ans initialement sous Concerta® LP et Ritaline®, d'évolution inconnue à l'arrêt du traitement,
 - 1 agression avec cri chez une fille d'âge non précisé initialement traitée par Concerta® LP.
- 1 agitation chez un garçon de 12 ans sans autre information,
- 1 anxiété avec malaise vagal chez un garçon d'âge non précisé, initialement sous Ritaline® interrompu pour cause de nervosité, présentant un malaise

nécessitant une hospitalisation.

- 1 trouble du sommeil.
- 1 épisode de coordination anormale d'évolution favorable à l'arrêt du traitement,
- 1 épisode de céphalées chez un garçon de 7 ans,

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- 5 inefficacités
- 1 intolérance médicamenteuse (sans information)
- 1 anorexie avec effet rebond.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

- 3 rashes,
- 1 épisode d'ecchymoses généralisées chez un garçon de 8 ans d'évolution favorable à l'arrêt du traitement sans autre information complémentaire (**cas grave**),
- 1 éruption cutanée.

Affections gastro-intestinales

- 1 épisode de douleur abdominale.

Affections musculosquelettiques

- 1 spasme musculaire

Affections des organes de reproduction et du sein

- 1 gynécomastie chez un garçon (pas d'information complémentaire).

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

- 1 prise de 2 comprimés au lieu de 1 seul responsable de nausée.

Hors AMM et mésusage

Détournement intentionnel

- Surdosage volontaire chez une femme de 23 ans à 180 mg/j traitée pour un THADA de l'adulte

Chez l'enfant

- Inefficacité du traitement chez un garçon de 13 ans autiste.

Au total

En 2011, 144 notifications d'effets indésirables susceptibles d'être secondaires à la prise de méthylphénidate ont été incluses dans la BNVP et dans les bases de pharmacovigilance des laboratoires commercialisant cette molécule dont 58 dans le cadre d'une utilisation hors AMM. Aucun décès n'est déclaré pendant la période considérée. Le profil d'effet indésirable est similaire aux années antérieures.

Depuis notre dernier rapport, 4 tentatives de suicide chez des enfants de 13, 14 et 17 ans ainsi que chez un jeune homme de 21 ans narcoleptique. Deux troubles impulsifs sont décrits chez un patient de 72 ans traité pour une maladie de Parkinson et chez un garçon de 13 ans. Les troubles du comportement (n=20) sont au premier plan avec majoritairement des comportements pathologiques en rapport avec de la nervosité, de l'agitation, de l'anxiété et de l'agressivité (n=7), d'automutilation (1 cas). Trois pertes de poids ou de retards staturo-pondéraux sont également notifiés.

Tableau 8 : Nombre d'effets indésirables notifiés pour méthylphénidate en 2011 dans la BNVP et les bases de pharmacovigilance des laboratoires en 2011.

| | BNPV | Novartis | Janssen - Cilag | Shire | Total |
|----------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|------------|
| Cas Graves | 21 | 12 | 6 | 2 | 41 |
| Cas Non Graves | 27 | 30 | 16 | 30 | 103 |
| Total | 48 | 42 | 22 | 32 | 144 |

2.2. Effets indésirables du méthylphénidate sous ses différentes présentations en France, depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011

Les données recueillies dans ce rapport s'ajoutent aux données des différents rapports antérieurs couvrant les périodes du :

- 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2010 - comité technique du 28 juin 2011,

- 08 février 2007 au 31 décembre 2008 - comité technique du 05 mai 2009
- 20 décembre 2000 au 07 février 2006 - comité technique du 07 février 2006,
- 31 juillet 1995 au 1^{er} décembre 2000 - comité technique du 19 décembre 2000 (Concerta[®] LP commercialisé en juin 2004 n'était pas concerné par ce rapport).

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance

Au 31 décembre 2011, 181 notifications sont présentes dans la BNPV.

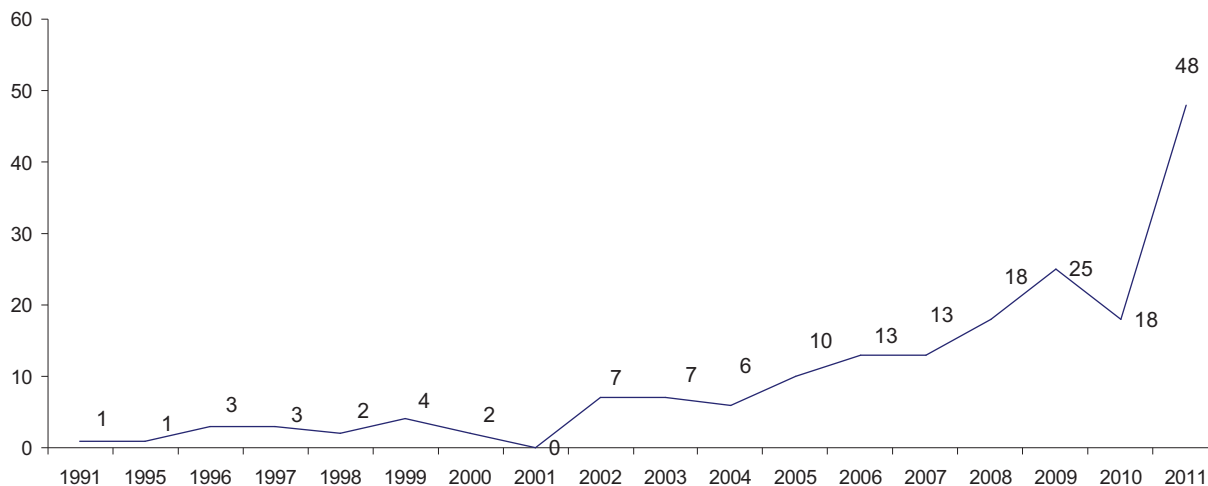
Tableau 9 : Nombre de notifications avec méthylphénidate depuis sa commercialisation au 31 décembre 2010 dans la BNPV.

| Années | Nombre de Notifications | Enfants | Adultes | Ritaline [®] Ritaline [®] LP | Concerta [®] LP | Medikinet [®] | Quasym [®] LP | Association de plusieurs produits |
|--------------|-------------------------|------------|-----------|---|--------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1991 | 1 | 1 | | 1 | | | | |
| 1995 | 1 | 1 | | 1 | | | | |
| 1996 | 3 | 2 | 1 | 3 | | | | |
| 1997 | 3 | 3 | | 3 | | | | |
| 1998 | 2 | 2 | | 2 | | | | |
| 1999 | 4 | 3 | 1 | 4 | | | | |
| 2000 | 2 | 2 | | 2 | | | | |
| 2001 | 0 | 0 | | 0 | | | | |
| 2002 | 7 | 7 | | 7 | | | | |
| 2003 | 7 | 6 | 1 | 7 | | | | |
| 2004 | 6 | 5 | 1 | 4 | 1 | | | 1 |
| 2005 | 10 | 9 | 1 | 7 | 3 | | | |
| 2006 | 13 | 8 | 5 | 7 | 5 | | | 1 |
| 2007 | 13 | 10 | 3 | 6 | 7 | | | |
| 2008 | 18 | 15 | 3 | 9 | 8 | | | 1 |
| 2009 | 25 | 17 | 8 | 15 | 7 | | | 3 |
| 2010 | 18 | 15 | 3 | 9 | 4 | 1 | | 2 |
| 2011 | 48 | 35 | 13 | 19 | 18 | 0 | 7 | 4 |
| Total | 181 | 143 | 38 | 108 | 53 | 1 | 7 | 12 |

Les notifications concernent essentiellement des enfants de moins de 18 ans (143 pour 38 adultes). Cent neuf notifications concernent Ritaline[®] et Ritaline[®] LP, 53 notifications Concerta[®] LP (commercialisé plus tardivement en 2004), 7 notifications pour Quasym[®] LP commercialisé depuis le 1^{er} mars 2011.

Le nombre de notifications en 2011 a été multiplié par 2 par rapport au nombre moyen de notifications depuis la commercialisation en France du méthylphénidate. Onze notifications concernent l'association de Ritaline® et de Concerta® LP. Medikinet®, non commercialisé en France, est concerné dans 1 notification.

Figure 3 : Evolution du nombre de notifications avec méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011.



Sont concernés par la notification, 113 garçons et 30 filles de moins de 18 ans avec un âge moyen de 10 ans 1/2 +/- 3 ans pour les enfants (4 – 18 ans), 20 hommes et 18 femmes (âge maximal = 73 ans) pour les adultes. Les cas non graves sont les plus notifiés. Les notifications concernent de façon plus importante le sexe masculin en sachant que la prévalence du THADA est plus importante chez les garçons.

Figure 4 : Comparaison du nombre d'adultes et d'enfants, selon leur sexe, sous méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011.

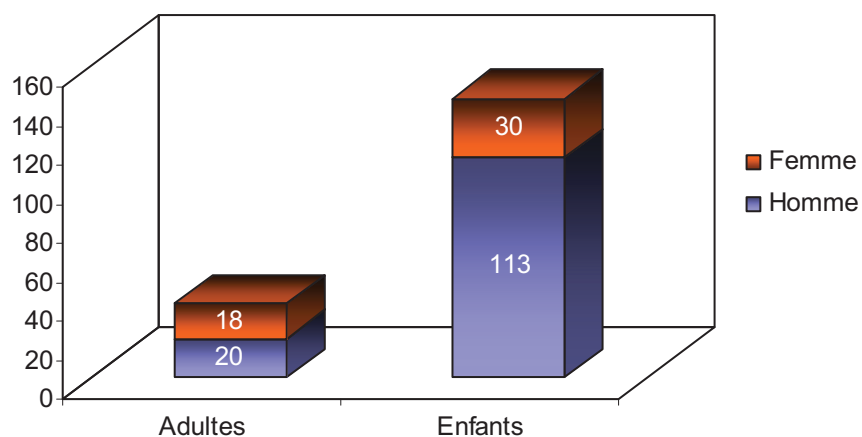
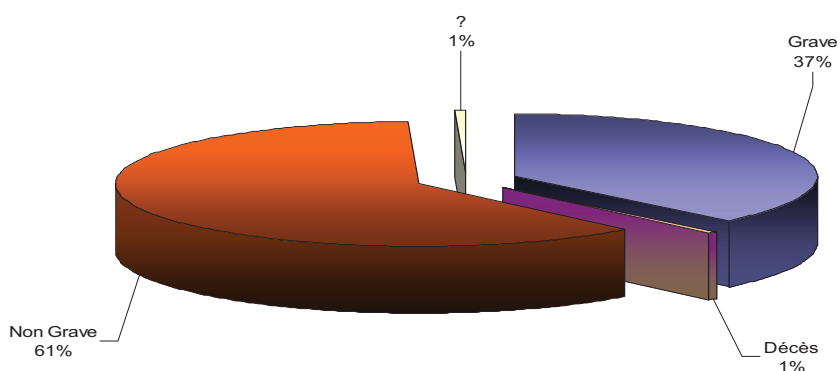
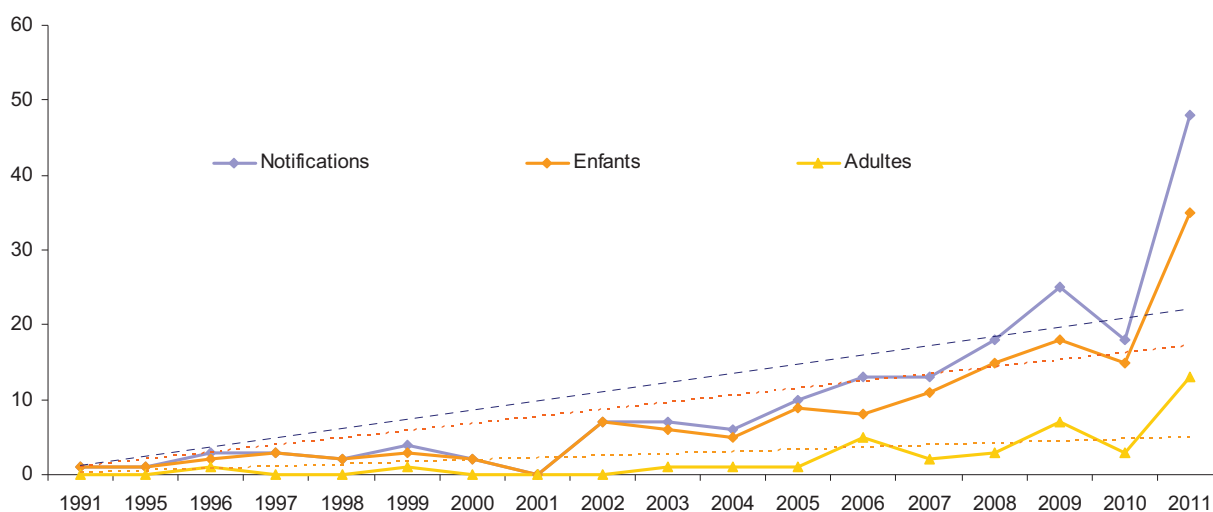


Figure 5 : Gravité des effets indésirables avec méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011.



Le nombre de notifications d'effet indésirable est en constante augmentation. Cette augmentation est plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte

Tableau 10 : Répartition selon l'âge des patients ayant présenté un effet indésirable avec méthylphénidate notifié dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011.



Les déclarations dans le cadre d'une utilisation hors AMM représentent 42,5% des notifications. Elles correspondent à 31,5% des notifications chez l'enfant et 84,2% des notifications chez l'adulte.

Figure 6 : Evolution du nombre de notifications hors AMM concernant le méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011.

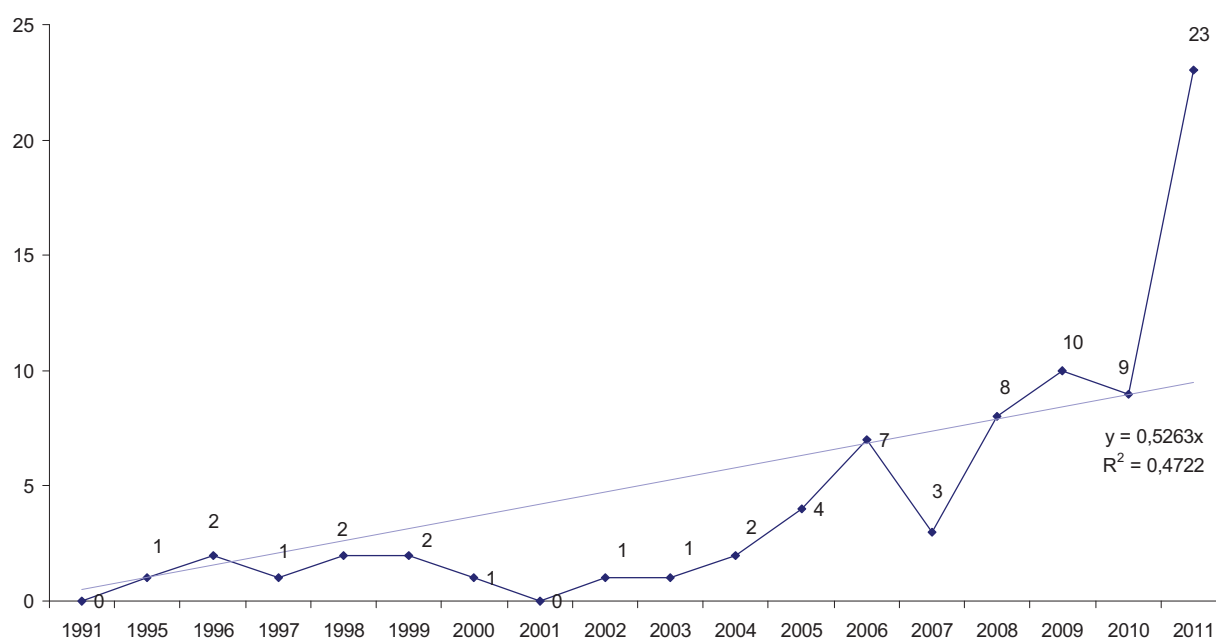
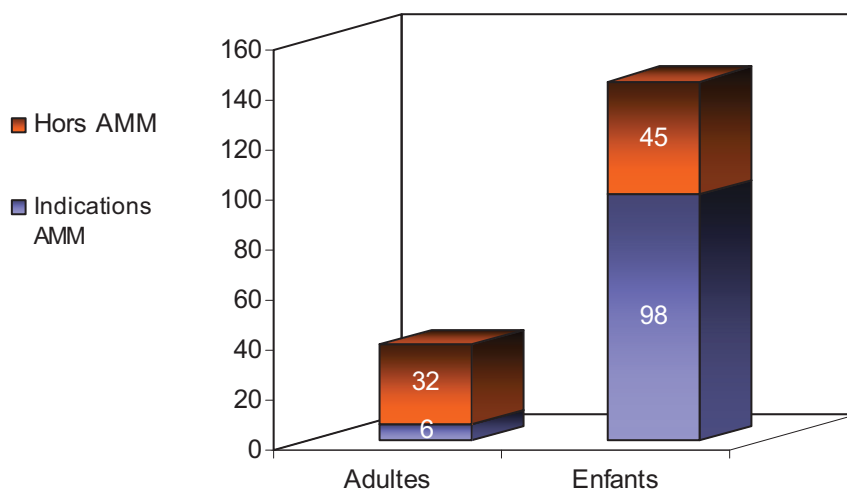
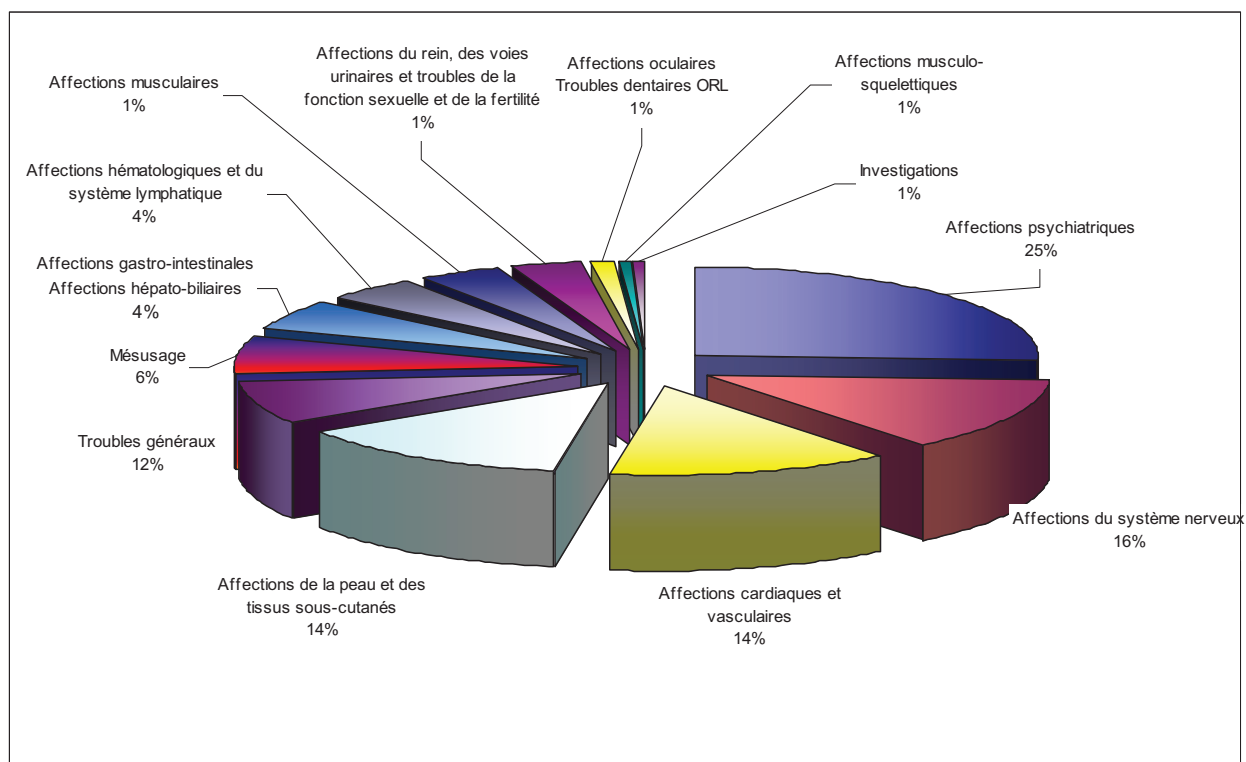


Figure 7 : Comparaison du nombre de notification hors AMM avec méthylphénidate dans la BNPV française depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011.



Les effets neuropsychiatriques sont au premier plan des effets indésirables notifiés suivis par les affections de la peau et des tissus sous cutanés, les affections cardiaques et vasculaires. Les atteintes psychiatriques associées aux atteintes du système nerveux représentent à elles seules 39,23% des effets indésirables notifiés. Les atteintes cardiovasculaires sont présentes dans 13,26% des cas dans les mêmes proportions que les atteintes dermatologiques. Les troubles généraux sont à 7,73%. Les atteintes musculaires représentent 7,18%, le mésusage 5,52% des notifications. Les lésions, intoxications et complications liées aux procédures représentent 4,42% des cas. Les atteintes intestinales, hépatobiliaires et hématologiques sont aux environs de 3%. Les atteintes urologiques, dentaires ou otorhinolaryngologique (ORL) les modifications biologiques sont plus rares (<1%).

Figure 8 : Répartition des effets indésirables notifiés sous méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011.



Les effets indésirables sont détaillés en Annexe 3 - Détails par "Système Classe organe" des effets indésirables sous méthylphénidate dans la BNPV depuis sa mise sur le marché au 31 décembre 2011 en France..

Tableau 7 : Nombre d'effets indésirables sous méthylphénidate par "Système Classe Organe" (SOC) dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011.

| | Affections psychiatriques et du système nerveux | Affections cardiaques et vasculaires | Affections de la peau et des tissus sous-cutanés | Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Affections musculo-squelettiques | Mésusage | Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Affections gastro-intestinales Affections hépatobiliaires | Affections hématologiques et du système lymphatique | Affection du rein, des voies urinaires et troubles de la fonction sexuelle et de la fertilité | Affections oculaires Troubles dentaires | Investigations |
|-------|---|--------------------------------------|--|---|----------------------------------|----------|--|--|---|---|--|----------------|
| Total | 71 | 24 | 24 | 14 | 13 | 10 | 8 | 7 | 6 | 2 | 1 | 1 |

Synthèse des données nationales depuis la commercialisation au 31 décembre 2011 du méthylphénidate en France

Depuis sa commercialisation, **813** notifications d'effets indésirables ont été enregistrées dans la BNPV française, la base de pharmacovigilance des laboratoires Novartis, des laboratoires Janssen-Cilag et des laboratoires Shire.

Le profil d'effet indésirable est similaire pour les différents produits. Le profil d'effet indésirable est similaire pour les deux formulations de méthylphénidate commercialisées en France (forme à libération rapide et forme à libération prolongée). Aucune différence dans les profils d'effet indésirable n'a été mise en évidence.

Les manifestations neuro-psychiatriques sont au premier rang des effets indésirables notifiés.

A noter, dans de nombreuses observations, est observé un changement de produit pour un autre. Cette modification de prescription, quand elle est renseignée, est motivée par un manque d'efficacité du produit initial alors qu'aucune étude, à notre connaissance, n'a fait la preuve d'une efficacité supérieure d'un produit en particulier. Ce changement de produit pour un autre est essentiellement renseigné pour Quasym[®] LP, nouvellement commercialisé en France.

Le détail des différents effets indésirables sont en Annexe 4 – Détails par "Système Classe organe" des effets indésirables sous méthylphénidate dans la BNVP et les bases de pharmacovigilance des laboratoires de sa commercialisation au 31 décembre 2011 en France.

Tableau 11 : Cumulatif du nombre d'effets indésirables par produit contenant méthylphénidate, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011..

| | |
|----------------------------|------------|
| Ritaline [®] | 480 |
| Concerta [®] LP | 282 |
| Association des 2 produits | 12 |
| Medikinet [®] | 1 |
| Quasym [®] LP | 38 |
| Total | 813 |

Ritaline[®] et Ritaline[®] LP sont les médicaments les plus anciens et les plus prescrits en France d'où le nombre de notifications plus important pour ces produits.

Tableau 12 : Nombre d'effets indésirables par "SOC" sous méthylphénidate, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011 (1).

| | Affections psychiatriques | Affections de la peau et des tissus sous cutanées Troubles allergiques | Affections du système nerveux | Troubles d'ordre général et anomalies au site d'administration | Affections cardiaques Affections vasculaires | Affections musculo-squelettiques | Mésusage |
|---------------------------------------|---------------------------|---|-------------------------------|--|---|----------------------------------|-----------|
| Ritaline® | 117 | 75 | 55 | 30 | 35 | 30 | 40 |
| Concerta® LP | 77 | 25 | 22 | 37 | 24 | 22 | 16 |
| Association des 2 produits ou doublon | 1 | | | 2 | 2 | 5 | 1 |
| Quasym® LP | 15 | 6 | 2 | 8 | | 1 | 1 |
| Medikinet® | | | 1 | | | | |
| Total | 210 | 106 | 78 | 77 | 61 | 58 | 57 |

Tableau 13 : Nombre d'effets indésirables par "SOC" sous méthylphénidate, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011 (2).

| | Lésions intoxications et complications liées aux procédures dont les Expositions au cours de la grossesse | Affections gastro-intestinales | Affections hématologiques et du système lymphatique | Affections endocriniennes, troubles du métabolisme et de la nutrition Affections des organes de reproduction et du sein. | Affections du rein, des voies urinaires et troubles de la fonction sexuelle et de la fertilité | Affections hépatobiliaires | Affections de l'oreille et du labyrinthe Affections des voies aériennes supérieures Troubles dentaires et gingivaux |
|---------------------------------------|---|--------------------------------|---|---|--|----------------------------|---|
| Ritaline® | 25 | 11 | 10 | 9 | 9 | 11 | 7 |
| Concerta® LP | 21 | 11 | 7 | 5 | 5 | 3 | 4 |
| Association des 2 produits ou doublon | 1 | | | | | | |
| Quasym® LP | 1 | 3 | | 1 | | | |
| Total | 48 | 25 | 17 | 15 | 14 | 14 | 11 |

Les affections neuropsychiatriques sont les plus nombreuses (35,4% des notifications) et majoritairement représentées par des troubles du comportement. Les crises convulsives, les céphalées et les migraines sont les effets neurologiques les plus fréquents. Les effets indésirables cutanés (13%) sont essentiellement représentés par des atteintes des phanères. Les atteintes cardiovasculaires représentent 7,5% des effets indésirables notifiés avec le méthylphénidate en France dont des effets indésirables graves essentiellement chez les adultes avec des pathologies ischémiques et des troubles tensionnels. Les troubles rythmiques cardiaques sont également décrits (tachycardie sinusale, extrasystolie ventriculaire,

extrasystolie auriculaire, fibrillation auriculaire...). Les troubles d'ordre général et les anomalies au site d'administration représentent 9,5% des effets indésirables. Elles regroupent des anorexies (n=17), des inefficacités de traitement (n=27), des hyperthermies (n=10), des douleurs de localisation diverse (n=7), 2 syndromes de sevrage. Les affections musculo-squelettiques (7,13%) sont représentées par des troubles staturo-pondéraux (n=29), des douleurs articulaires, des myalgies, des crampes (n=19). Le mésusage est non négligeable avec 7% des notifications. Ritaline® est plus concerné par le mésusage que les autres produits.

Les erreurs d'ingestion, de prescription et de délivrance (n=28), les erreurs de dosage (n=12) sont regroupés sous le SOC "lésions, intoxications et les complications liées aux procédures" et correspondant à 6% des notifications. Neuf expositions au méthylphénidate pendant la grossesse sont présentes. Elles sont peu documentées, l'évolution est inconnue dans tous les cas. Les nausées, les dyspepsies et les vomissements (n=9), les douleurs abdominales (n=6) sont peu nombreux (3%). Les autres effets indésirables sont anecdotiques.

Les effets indésirables notifiés sont tous listés dans le résumé des caractéristiques du produit (Annexe 5 - RCP européen final de 2010 suite au CHMP du 27 mai 2009).

Tableau 14 : Nombre d'effets indésirables par "SOC" sous méthylphénidate, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011 (3).

| | Affections oculaires | Affections respiratoires | Investigations | Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|--|
| Ritaline® | 6 | 5 | 3 | 2 |
| Concerta® LP | 4 | 1 | | |
| Association des 2 produits ou doublon | 1 | | | |
| Quasym® LP | | | | |
| Total | 11 | 6 | 3 | 2 |

Le profil d'effet indésirable est identique pour les différentes formes de méthylphénidate commercialisé en France. Concerta® LP présente cependant, proportionnellement plus d'effets indésirables sous le SOC "Troubles d'ordre général et anomalies au site d'administration" que les autres formes mais sans explication particulière à cette différence. Tout effet indésirable confondu, les effets indésirables d'ordre neuro-psychiatriques sont les plus nombreux.

Figure 9 : Pourcentage d'effets indésirables par "SOC" sous méthylphénidate, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011.

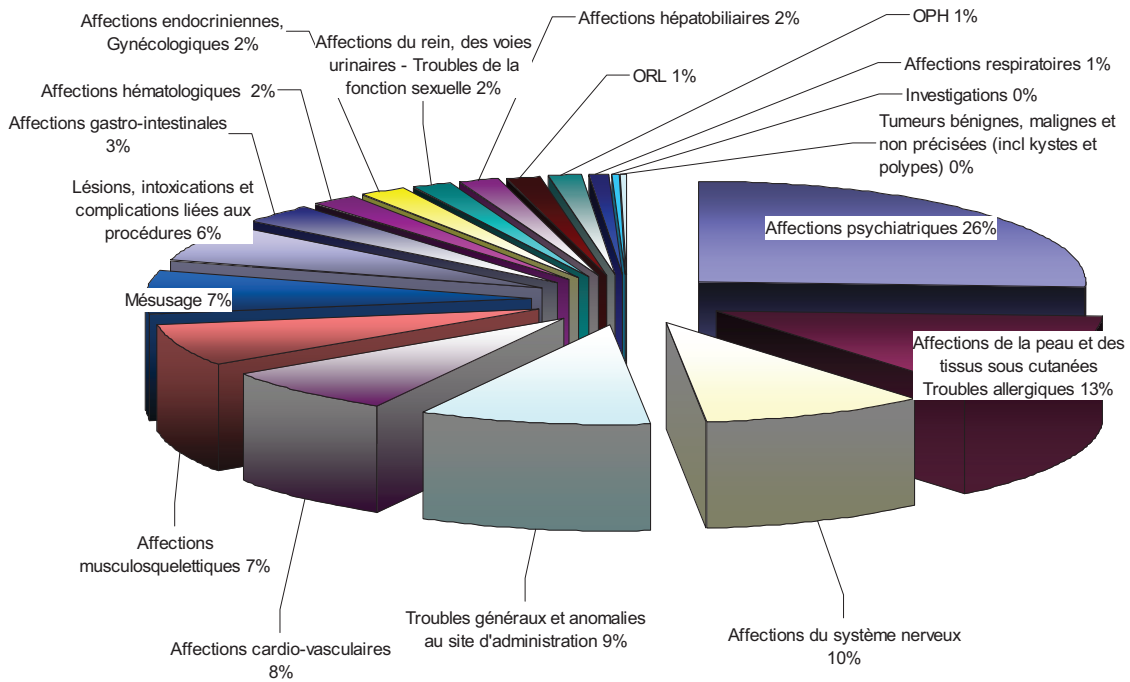


Figure 10 : Pourcentage d'effets indésirables par "SOC" sous Concerta® LP, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011.

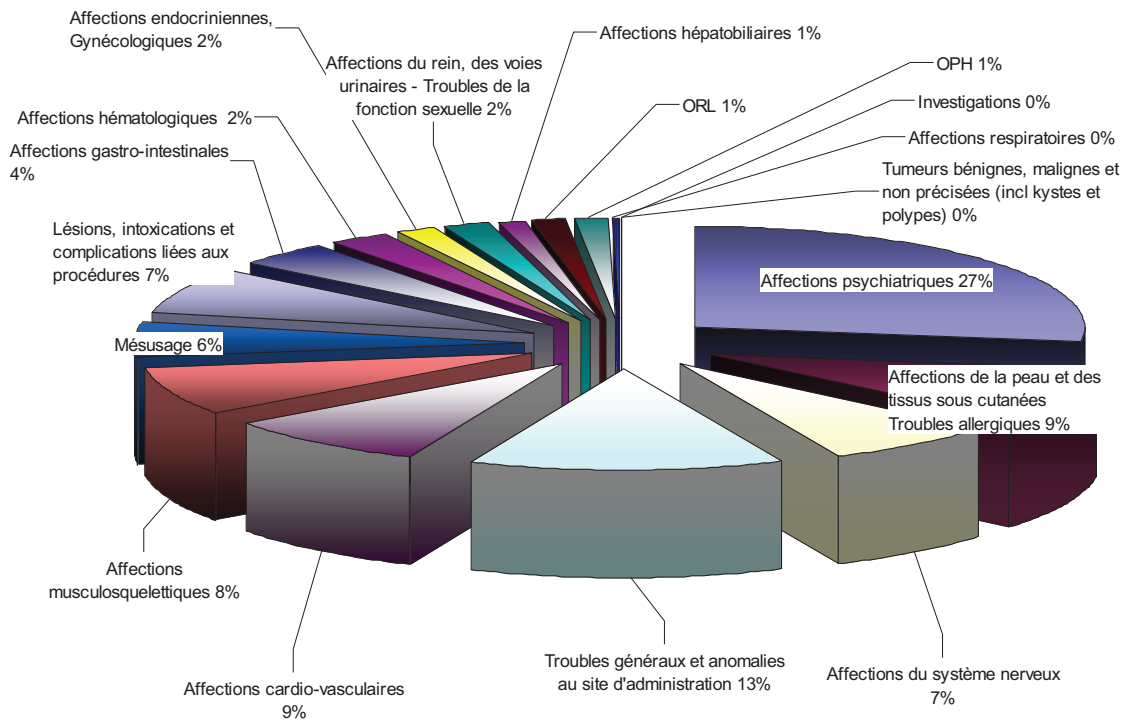


Figure 11 : Pourcentage d'effets indésirables par "SOC" sous Ritaline® et Ritaline® LP, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011.

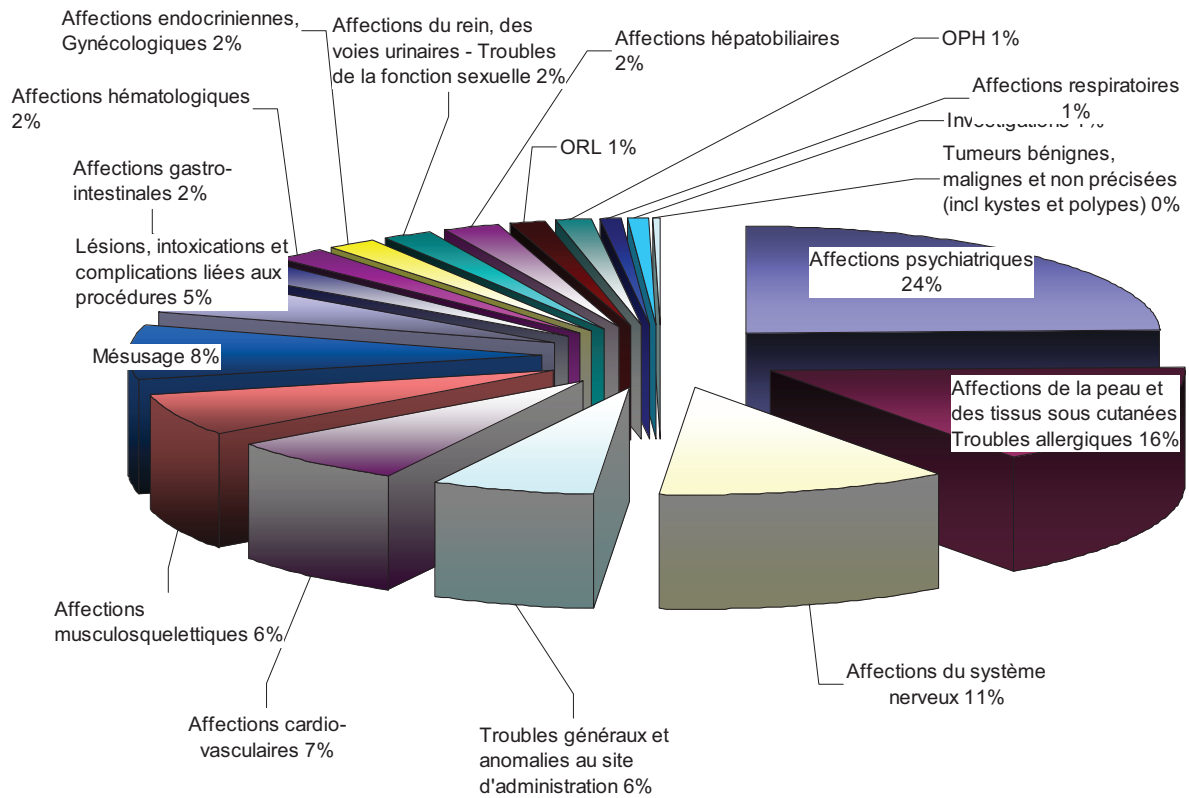
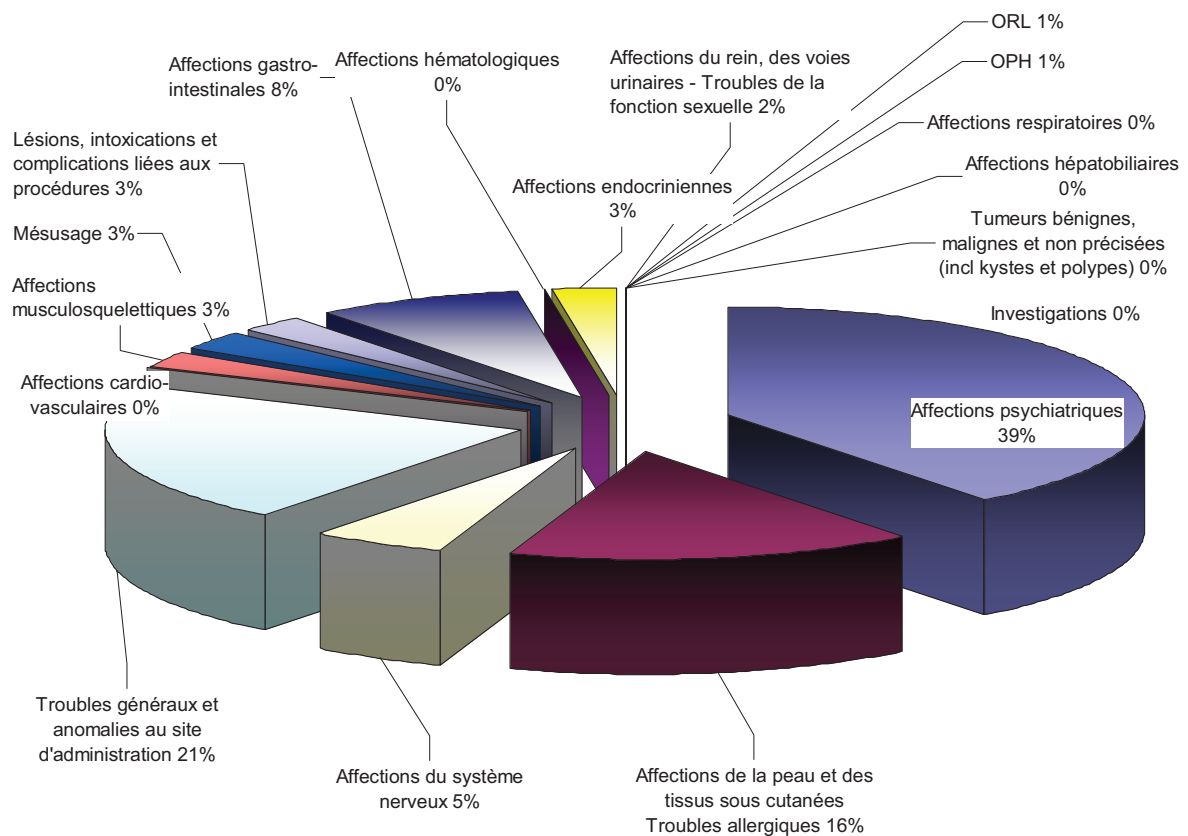


Figure 12 : Pourcentage d'effets indésirables par "SOC" sous Quasym® LP, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011.



3. Données GERS (Groupement pour l'Elaboration de la Réalisation des Statistiques) 2005 – 2011

Nous n'avons pas d'étude épidémiologique en France permettant d'évaluer le nombre de patients souffrant d'un THADA et le nombre de patient nécessitant un traitement mais le nombre de boîtes de méthylphénidate vendues en France est en constante augmentation depuis la commercialisation de la molécule.

Tableau 15 : Chiffres de vente du méthylphénidate en France de 2005 à 2011.

| Années | Nombre de boîtes vendues en ville et à l'hôpital | Ville | Hôpital | Hôpital/Total | Nombre de traitement/an sur une base de 30 mg/j | Novartis/an | Janssen Cilag/an | Shire/an |
|--------|--|-------|---------|---------------|---|-------------|------------------|----------|
| 2005 | 218 999 | | | | 11 324 | | | |
| 2006 | 255 973 | | | | 11 483 | | | |
| 2007 | 285 547 | | | | 15 605 | | | |
| 2008 | 313 869 | | | | 17 420 | | | |
| 2009 | 342 219 | | | | 19 239 | | | |
| 2010 | 397 341 | | | | 22 361 | | | |
| 2011 | 452 439 | | | | 25 306 | | | |

Figure 13 : Nombre de boîtes de méthylphénidate vendues en France de 2005 à 2011 (informations détenteurs AMM).

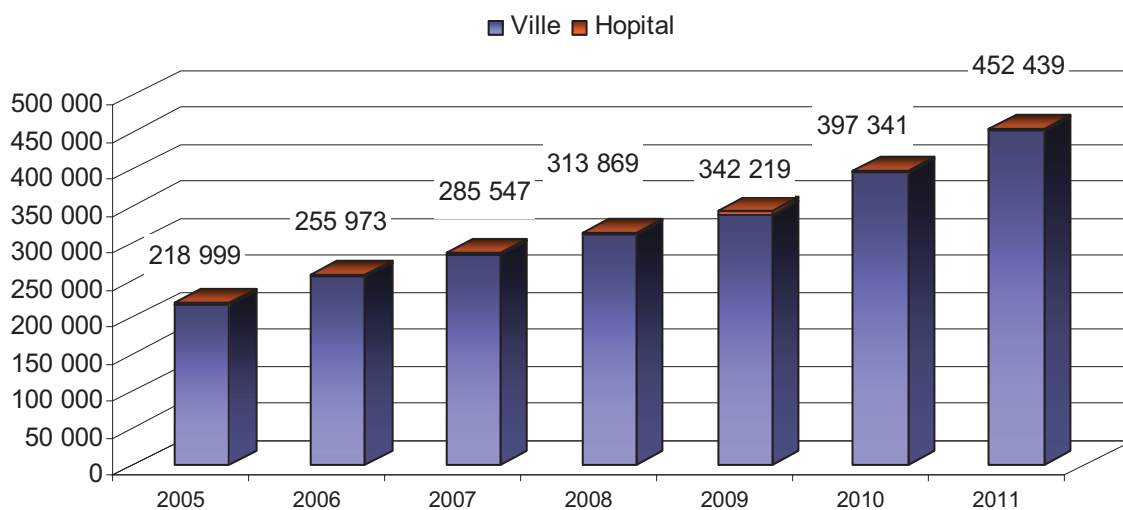


Figure 14 : Nombre de traitement annuel de méthylphénidate en France sur une base de 30 mg/24h en France de 2005 à 2011 (Informations détenteurs AMM).

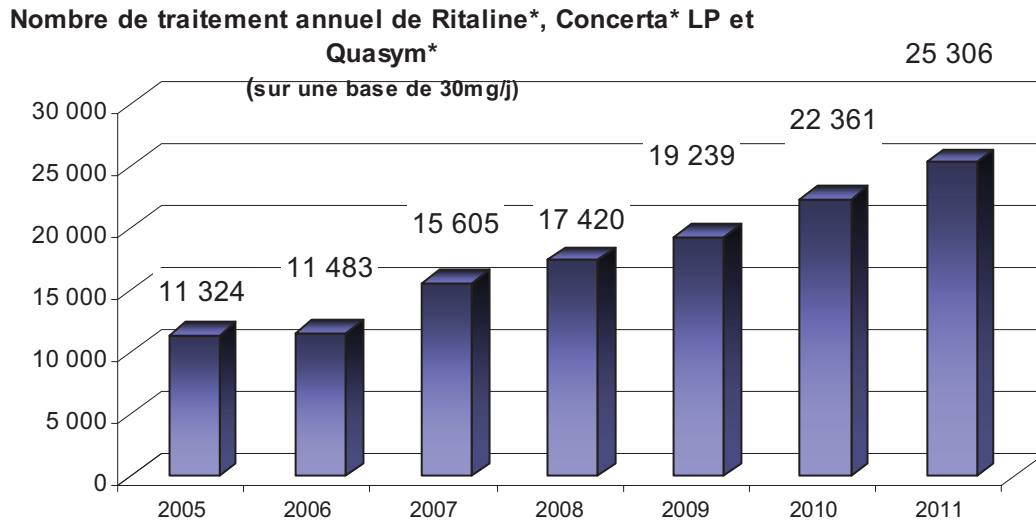


Figure 15 : Estimation de traitement annuel de méthylphénidate en France sur une base de 30 mg/24h de 2005 à 2011 (Informations détenteurs AMM).

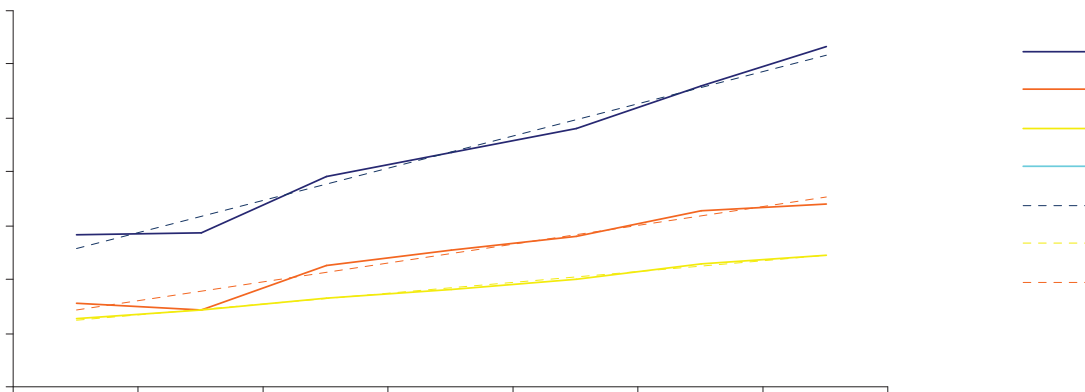
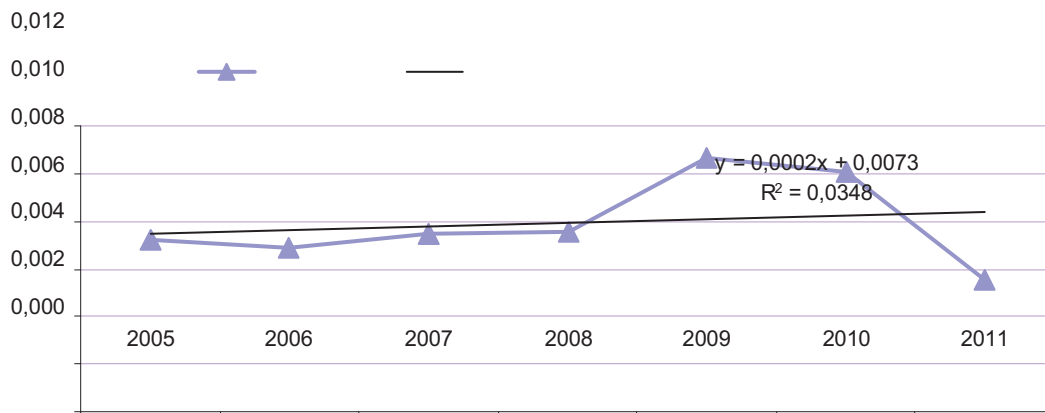


Figure 16 : Comparatif des ventes à l'hôpital en en ville de méthylphénidate en France de 2005 à 2011.



Le méthylphénidate ayant une prescription initiale encadrée, nous n'avons pas d'explication quant à la diminution du nombre de ventes hospitalières de méthylphénidate ces 3 dernières années.

4. Etude d'utilisation du méthylphénidate en France entre 2005 et 2011 : incidence, prévalence et utilisation hors AMM – Etude réalisée à partir des données de l'Echantillon Généraliste des bénéficiaires de l'Assurance Maladie. Sélection des résultats d'intérêt.

4.1. Contexte

Bien que les spécialités à base de méthylphénidate fassent l'objet en France d'une surveillance renforcée avec mise en place d'un suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance, aucune étude d'utilisation proprement dite, c'est à dire portant sur l'ensemble des patients traités par méthylphénidate quel que soit leur âge, n'a été réalisée en France. En charge du bilan des données de la notification spontanée française, nous avons régulièrement souligné l'augmentation du taux des notifications d'effets indésirables lors d'utilisation hors AMM dont des mésusages. Ce mésusage a été décrit dans différentes études internationales et même récemment en France pour les régions PACA et Corse ²¹.

La seule étude publiée concernant la population française date de 2008 ²². Elle portait uniquement sur les remboursements du régime social des indépendants (RSI) couvrant alors 3 millions de personnes. Son objectif s'est restreint à décrire la prévalence et les modalités d'utilisation de la population cible de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à savoir les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans.

Ainsi elle ne permettait pas de déterminer et caractériser la population rejointe ni, par conséquent, d'évaluer la prescription hors AMM.

Ainsi à ce jour on ne dispose donc pas de données récentes sur les taux d'incidence et de prévalence annuels des utilisateurs de méthylphénidate en France ainsi que sur les modalités d'utilisation du méthylphénidate. En particulier, l'usage hors AMM fortement suspecté, indépendamment du mésusage, n'a pas été décrit par une étude proprement dite.

4.2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude a donc été d'estimer et étudier l'évolution de l'incidence et de la prévalence des patients recevant un traitement à base de méthylphénidate entre 2005 et 2011, de décrire les modalités d'utilisation du méthylphénidate dans ces deux populations.

Les objectifs secondaires étaient la caractérisation de l'utilisation hors AMM du méthylphénidate en France durant cette même période.

Cette étude présente une sélection des principaux résultats, en cours de publication, d'un mémoire de stage réalisé dans le cadre du Master 2 Recherche Pharmacoépidémiologie et Pharmacovigilance de Bordeaux (Responsable de l'enseignement : Annie Fourrier Réglat, Directeur du mémoire : Dr Thierry Trenque).

4.3. Méthode

Source de données

La source de données utilisée est l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie. L'EGB, géré par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, est issu d'un sondage au 1/97e sur le numéro de sécurité sociale des bénéficiaires de l'assurance maladie, que ces derniers soient ouvriers de droit ou ayants droit. Il recense plus de 500 000 bénéficiaires couvrant le régime général à l'exception des fonctionnaires et des étudiants. Les analyses ont porté dans le cadre de cette étude sur les patients dits "protégés" (présents au moins un jour par an dans l'EGB sur la durée d'étude).

Les données disponibles et utilisées dans cette étude sont des données sociodémographiques des patients (dont sexe, âge, caisse d'affiliation, département,

commune de résidence) et médico-administratives (dont numéro de l'ALD, diagnostics ou code CIM 10 associés, informations sur les professionnels de santé et établissements de soins, les CIP 7 de l'ensemble des médicaments remboursés).

Les données de l'EGB de cette étude ont été extraites par l'équipe de l'unité INSERM 657 de l'unité de pharmacoépidémiologie de Bordeaux. Leur manipulation a ensuite été encadrée par les statisticiens de cette équipe.

Populations. Variables extraites et calculées

Ont été inclus, par année de 2004 à 2011, tous les patients de l'EGB vivants au 1^{er} janvier de l'année considérée, quel que soit leur âge. Pour chaque année entre 2005 et 2011, ont été distinguées et décrites :

- la population de patients ayant au moins un remboursement de méthylphénidate dans l'année (prévalents) ;
- la population de patient débutant un traitement de méthylphénidate dans l'année "n" et n'ayant pas de remboursement de méthylphénidate dans l'année "n-1" (incidents).

Une fois identifiés, les patients prévalents et incidents ont été caractérisés grâce aux données sociodémographiques (âge, sexe, zone télécom et région) ainsi qu'aux modalités de prescription du méthylphénidate via des indicateurs de délivrance/remboursement (nombre de remboursements, de prescripteurs et de pharmacies par patients et quantité de méthylphénidate exprimée en DDD [Defined Daily Dose]). L'extrapolation des données de l'EGB concernant le nombre de patient incidents et prévalents a été faite à la population générale française. Les traitements ont été identifiés par leur code ATC dans l'EGB.

Pour la recherche et la caractérisation de la prescription hors AMM, une cohorte de patients débutant un traitement par méthylphénidate a été constituée pour chaque année d'étude. Pour y être inclus, les patients devaient avoir un historique d'au moins un an de données dans la base EGB et une première prescription de méthylphénidate dans l'année considérée et pas d'historique de dispensation de méthylphénidate dans l'année précédente. La date de référence pour le suivi des patients était celle du premier remboursement de méthylphénidate pour l'année en cours et les patients étaient alors suivis 365 jours à partir de cette date. L'EGB ne permettant pas d'obtenir des informations cliniques telles que l'indication des

traitements. La caractérisation de la population utilisant le méthylphénidate en dehors de son AMM s'est donc faite indirectement, sur les cohortes annuelles de patients incidents.

Trois indicateurs ont été choisis pour la recherche et la caractérisation de l'utilisation hors AMM sur la base des contre-indications découlant du RCP :

- indicateur 1 : nombre de patients ayant un âge en dehors de l'AMM : < 6 ans ou 18 ans ;
- indicateur 2 : antécédents du patient renvoyant à des conditions d'utilisation hors AMM, approchés par le ou les ALD (et codes CIM 10 associés) en cours à la date de première prescription du méthylphénidate ;
- indicateur 3 : nombre de patients avec au moins un traitement concomitant contre-indiquant l'utilisation du méthylphénidate ou signant une utilisation hors AMM ;
- indicateur final binaire codé "oui" c'est à dire "patient hors AMM" si le patient présentait au moins un des indicateurs précédents.

Un traitement était considéré comme concomitant s'il était remboursé aux patients pendant leur période d'exposition au méthylphénidate. Cette période était celle comprise entre la date de la première prescription de méthylphénidate pour l'année considérée et la date de fin d'exposition considérée comme la date de dernier remboursement de méthylphénidate à laquelle on ajoutait 28 jours. A cette définition s'ajoutait la condition suivante : les dates de remboursement de méthylphénidate ne devaient pas être séparées par un intervalle de plus de 112 jours soit quatre mois. Ce délai a été choisi pour prendre en compte la fenêtre thérapeutique recommandée dans le traitement.

Les traitements concomitants d'intérêt retenus et identifiés par leurs codes ATC étaient ceux traitant :

- les troubles psychiatriques à type "dépression sévère, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, schizophrénie, trouble bipolaire" contre-indiqués selon le RCP ;
- les troubles cardiovasculaires contre-indiqués selon le RCP "hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies" ;
- les troubles cérébrovasculaires également contre-indiqués selon le RCP : l'épilepsie, la migraine, les médicaments anticholinestérasiques contre la maladie

d'Alzheimer signant une utilisation non reconnue chez l'adulte mais pour laquelle des essais cliniques sont en cours ;

- les traitements utilisés dans la dépendance aux opioïdes comme proxy des mésusages : buprénorphine et méthadone ;
- le glaucome et l'hyperthyroïdie ou thyrotoxicose ;
- les traitements anticancéreux et l'hormonothérapie anticancéreuse proxy d'une utilisation chez le patient adulte et dans l'indication de stimulant du patient cancéreux ;
- les médicaments dont le mécanisme d'action constitue une interaction pharmacodynamique avec le méthylphénidate comme les dérivés halogénés, les médicaments dopaminergiques antiparkinsoniens dopaminergiques, les traitements par IMAO A et B ;

4.4. Résultats

Prévalence et incidence des utilisateurs de méthylphénidate en France entre 2005 et 2011

Dans l'EGB, suite à l'extraction des données, 819 patients ont été identifiés entre 2004 et 2011 avec au moins un remboursement de méthylphénidate dans l'année.

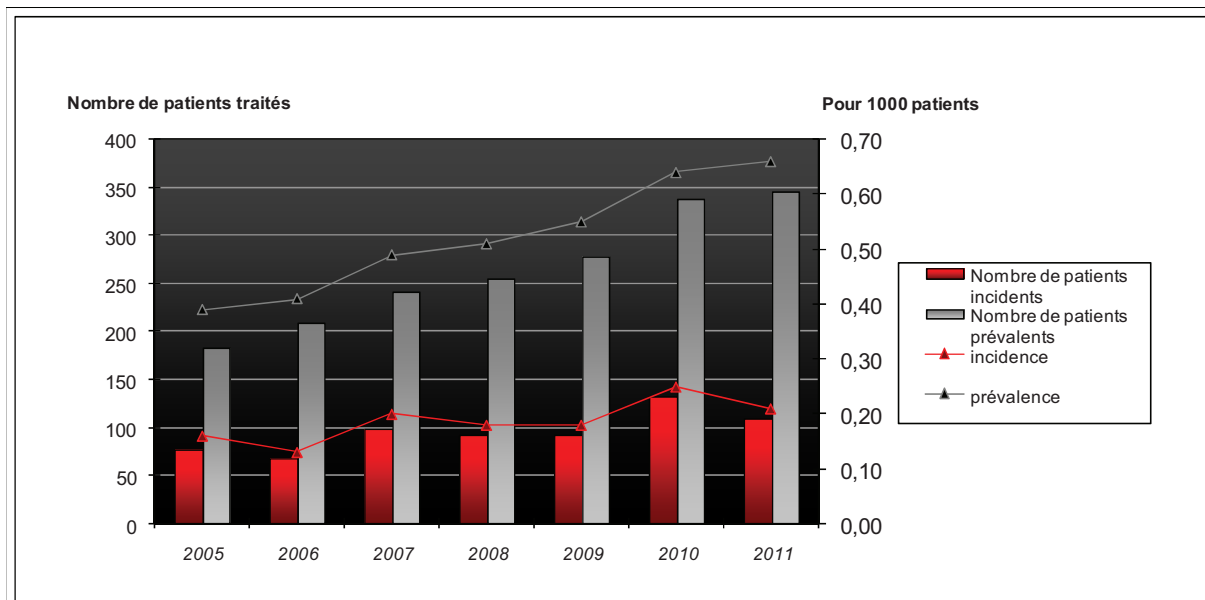
Le tableau 16 présente les effectifs des patients protégés, leur extrapolation à la population générale ainsi que l'estimation de la prévalence et incidence des patients traités par méthylphénidate de 2005 à 2011.

La prévalence des patients traités par méthylphénidate (Figure 17) a augmenté entre 2005 et 2011 passant de 0,388 pour 1000 personnes à 0,658 pour 1000. Le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate dans l'année a augmenté de 88% en 7 ans (effectifs EGB). C'est entre 2009 et 2010 que le nombre de remboursements a le plus augmenté (+21%).

L'incidence des patients traités par méthylphénidate a également augmenté entre 2005 et 2011. Cette augmentation globale est par ailleurs irrégulière au cours des années, l'année 2010 est marquée par le plus fort taux d'incidence tandis que l'année 2006 présente une nette diminution des remboursements de méthylphénidate avec le plus faible taux d'incidence. En 2011, le nombre de patients débutant un traitement par méthylphénidate était de 13 325 après extrapolation des

effectifs EGB à la population générale. Ce chiffre a augmenté de 30% en sept ans entre 2005 et 2011.

Figure 17 : Effectifs, prévalence et incidence des patients de l'EGB traités par méthylphénidate entre 2005 et 2011.



Description de la population prévalente traitée par méthylphénidate de 2005 à 2010

Plus de 75% des patients traités chaque année étaient de sexe masculin. Entre 2005 et 2011 la part des femmes traitées a cependant augmenté (+6,8%) alors que celle des hommes a diminué dans les mêmes proportions (-6,6%).

L'âge moyen est resté voisin de 14 ans entre 2005 et 2010 avec une augmentation en 2007 (15 ans) pour dépasser ce chiffre en 2011 (15,2 ans). Les valeurs de la médiane et de moyenne sont éloignées avec une médiane stable à 11 ans du fait de valeurs extrêmes passant de 3 ans à 80 ans par exemple en 2011. Plus de 50% (entre 53% et 63%) des traitements remboursés l'étaient chez des patients âgés entre 6 et 12 ans mais la part des 6-12 ans a déchu durant la période d'étude passant de 63,6% des patients en 2005 à 48,3% en 2011. Les tranches d'âge ayant la plus forte progression en termes de part de remboursements sur l'année sont les 12-18 ans suivis des 35-45 ans.

Enfin les enfants de moins de 6 ans représentent entre 2 et 3% des patients incidents (Figures 18 & 19).

Figure 18: Répartition des utilisateurs prévalents de MPH par catégories d'âge entre 2005 et 2011 en France

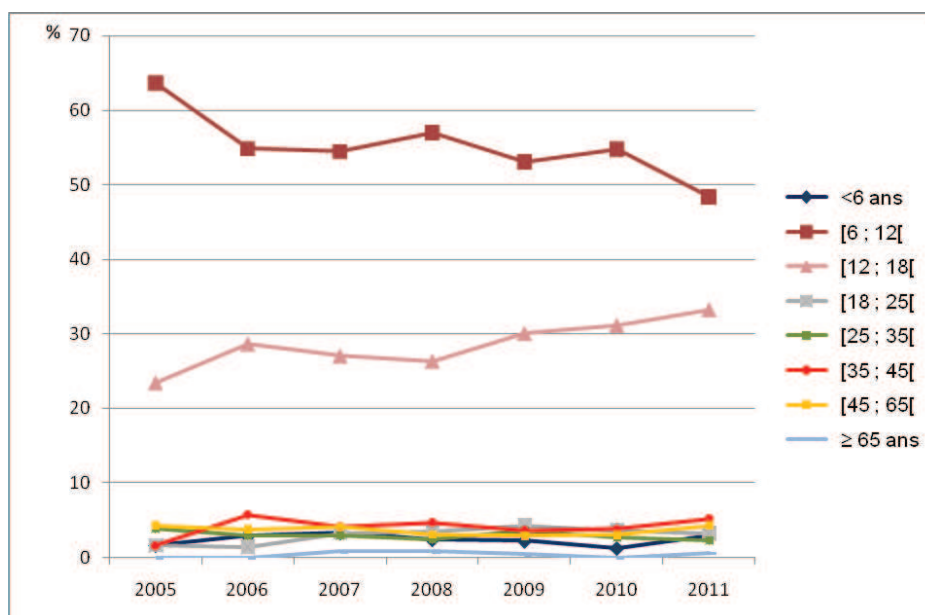
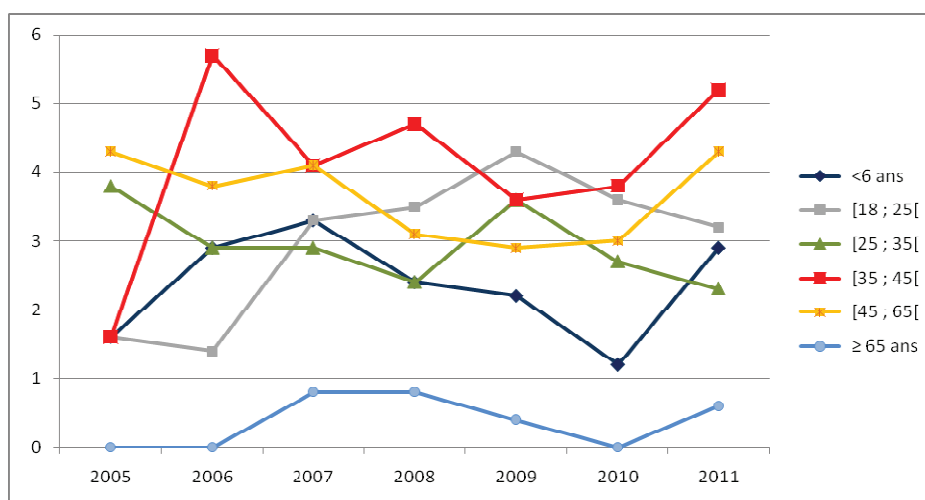


Figure 19 : Détail de la répartition des utilisateurs prévalents de MPH de moins de 6 ans et de plus de 18 ans entre 2005 et 2011 en France



En termes de zone télécom, les trois régions où les effectifs des patients prévalents au méthylphénidate étaient les plus élevés étaient la région sud-est suivie des régions parisienne ou nord-est selon les années. Cette situation était stable entre 2005 et 2011. Ces chiffres doivent cependant être rapportés à la population de chaque zone télécom et région et à l'évolution concomitante de leur démographie (Tableau 17).

Les quatre principales régions où le nombre de remboursements sur l'année était le plus élevé, quelle que soit l'année considérée, sont l'Île de France, le Languedoc-Roussillon puis Rhône Alpes ou Nord-Pas-de-Calais selon l'année. Par contre les plus fortes progressions sont observées pour l'Île de France, Provence-Alpes-Côte-D'azur, Aquitaine et Lorraine (Tableau 18).

Le nombre total annuel de délivrances pour les patients prévalents est stable et se situe autour de six par patient sur l'ensemble de la période d'étude. L'année ayant la moyenne la plus élevée est 2011. Les valeurs médiane et moyenne sont proches. Plus de la moitié des patients ont eu entre un et sept remboursements de méthylphénidate sur l'année considérée et entre 1 et 2% des patients avaient plus de 14 remboursements par an.

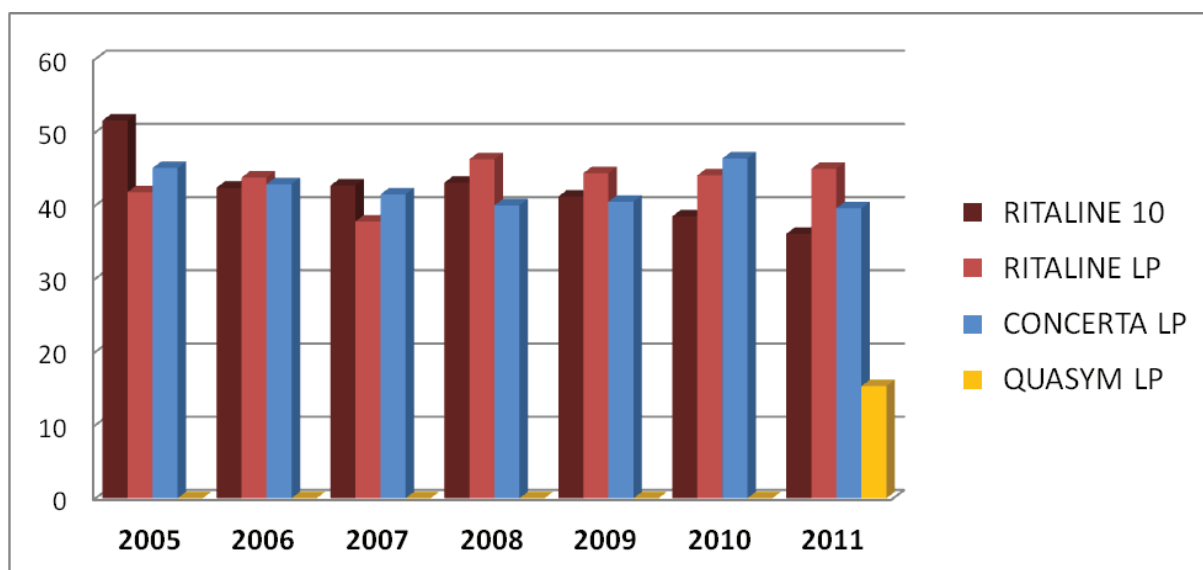
Le maximum de remboursements de méthylphénidate, par patient sur l'année considérée, varie de 14 à 40 avec deux tendances inverses selon que l'on se place avant ou après 2008.

Près de 20% des patients n'ont eu qu'un seul remboursement de méthylphénidate dans l'année considérée.

En se restreignant aux patients qui ont eu au moins deux remboursements, les nombres moyens de prescripteurs différents et de pharmacies différentes par patient sont restés stables entre 2005 et 2011 et voisins respectivement de 2 et 1. En ce qui concerne le délai entre deux dispensations, le délai moyen d'environ 50 jours et le délai médian d'environ 38 jours diffèrent de manière importante du fait de valeurs extrêmes allant de 5 jours à 342 jours entre deux remboursements.

La spécialité de méthylphénidate la plus remboursée sur au moins une dispensation dans l'année par patient (ce qui prend en compte les patients ayant plusieurs spécialités différentes) était la Ritaline[®] LP. La Ritaline[®] 10, en tête des remboursements en 2005, a vu son utilisation diminuer entre 2005 et 2011 (-15,5%) tout comme le Concerta[®] LP (-5,5%). Les remboursements de Quasym[®] LP, arrivé sur le marché en mars 2011, concernent 15,3% des patients pour 9 mois sans véritable report des prescriptions des autres spécialités dont les proportions de remboursements sont stables entre 2010 et 2011 à l'exception de Concerta[®] LP qui perd 6,8%. La formulation la plus utilisée entre 2005 et 2011 est le méthylphénidate à libération prolongée (Figure 18).

Figure 20 : Spécialités à base de méthylphénidate remboursées sur au moins une dispensation dans l'année par patient



Enfin le nombre moyen de DDD remboursées annuellement par patient a augmenté entre 2005 et 2011: de 169 DDD à 202 DDD totales moyennes. Les valeurs médianes sont plus proches de 130 DDD totales année. L'année 2011 est marquée par les plus fortes valeurs (Tableau 19).

Le nombre maximal de DDD que pourrait avoir un patient sur une année pleine de traitement correspond à 655 DDD (13 délivrances de Concerta® LP 54 mg boîte de 28). Les maxima atteints sont jusqu'à près de quatre fois supérieur à cette valeur (équivalent de 2390 DDD remboursées pour un patient sur l'année 2007).

Etude observationnelle : cohortes annuelles de patients débutant un traitement par méthylphénidate de 2005 à 2010

Description de la population incidente

Plus de 70% des patients nouvellement traités chaque année, étaient de sexe masculin. Cependant entre 2005 et 2011, la part des hommes est passée de 76,9% des patients débutant un traitement à 70,9%. La part des femmes nouvellement traitées a quant à elle augmentée sur la période d'étude passant de 23,1% à 29,1%. L'âge moyen à l'initiation du traitement est resté voisin de 15 ans à l'exception de 2006 (17,7 ans) et 2011 (18,5 ans). Les valeurs médianes sont proches de 10 ans et diffèrent de la moyenne du fait de valeurs extrêmes allant de un an (2007) à 80 ans (2011). En 2011, la médiane est supérieure à 10 ans et égale à 12 ans. Plus de 50% des traitements initiés remboursés l'étaient chez des patients âgés entre 6 et 12 ans entre 2005 et 2010. Cependant la part des remboursements dans cette tranche d'âge a fortement diminué entre 2005 et 2011. Elle est passée de 61,5% à 38,2%. En termes de proportions, les catégories des patients âgés de 12-18 ans (+11%), 35-45 ans (+7%) et de moins de 6 ans (+5,6%) sont celles dont le nombre de remboursements a le plus augmenté. Enfin les enfants de moins de 6 ans représentent entre 3 et 5% des patients incidents. Cette proportion passe à 8,2% en 2011.

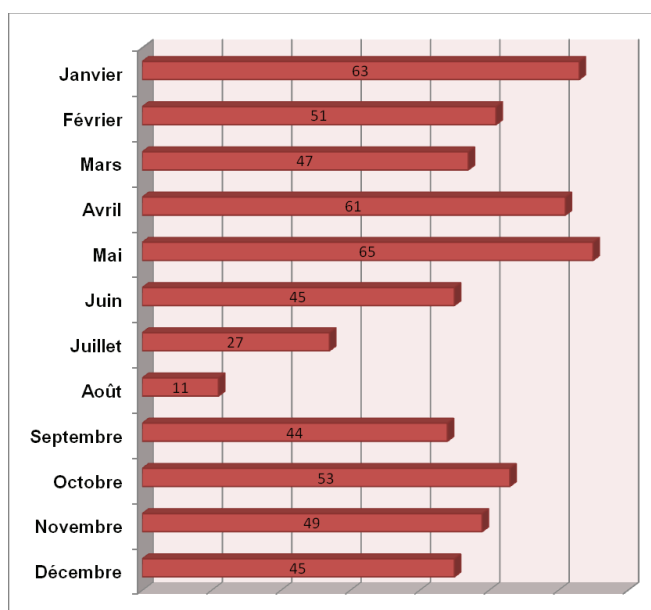
La répartition géographique ("zone télécom" et région) des patients débutant un traitement fait ressortir les mêmes tendances que chez les prévalents.

Le nombre moyen de remboursements se situe entre cinq et six par an avec des valeurs médianes comprises entre 4 (2006) et 6 (2005 et 2008). La durée moyenne de traitement par méthylphénidate va de 146 jours à 200 jours, soit cinq à sept mois en moyenne par an. Comme observé précédemment chez les prévalents, on retrouve près de 30% des patients traités uniquement 28 jours et entre 20% et 30% des patients traités une année entière soit 365 jours. Ces données semblent indiquer que les patients n'ayant pas arrêté leur traitement au cours du premier mois le poursuivent au moins neuf mois. Concernant l'année 2011, le recul est différent par rapport aux autres années du fait de l'absence des données 2012 qui n'a permis de

suivre les patients que jusqu'au 31/12/2011 (et non 31/12/2012) ce qui explique des proportions inférieures aux années précédentes (Tableau 20).

En sommant le nombre de remboursements par mois entre 2005 et 2010/2011 (sans prendre en compte les incidents 2011), on obtient le profil de délivrance annuel du méthylphénidate. Ce dernier est moins délivré durant la période juillet à août et maximale en mai, janvier et avril respectivement (Figure 19).

Figure 21 : Remboursements cumulés par mois entre 2005 et 2010 (patients incidents suivis 365 jours pour chaque année d'étude)



Concernant le nombre de DDD à l'initiation du traitement, ce nombre est voisin (médiane et moyenne) de 20 DDD. (NB : une boîte de Ritaline[®] 10, Concerta[®] LP 18 et Quasym[®] LP 10 correspondent respectivement à 30, 16,8 et 9,3 DDD). Les valeurs extrêmes dépassent les 100 DDD par patient en 2005, 2008 et 2001.

L'analyse du prescripteur initial fait ressortir une part importante de médecin généraliste (chiffres concernant "Spécialité médecine générale mode d'exercice libéral") allant de 12 à 25% des remboursements. La variable "Spécialité médecine générale mode d'exercice "Praticien exerçant à titre salarié dans un établissement à tarification privée" ou "inconnu" est difficilement interprétable. Par ordre de fréquence suivent ensuite les spécialités Psychiatrie (toutes confondues), Pédiatrie et Neurologie. On peut enfin noter l'hétérogénéité des spécialités assurant la prescription initiale de méthylphénidate (Tableau 21).

Caractérisation de la prescription hors AMM

Parmi les traitements d'intérêt pris par les patients incidents durant la période de traitement par méthylphénidate, les anxiolytiques et hypnotiques arrivent en première position par ordre de fréquence. Ils sont suivis des antipsychotiques et antidépresseurs. Les antiépileptiques sont aussi retrouvés associés au méthylphénidate après ces quatre classes. Le modafinil, potentiel "marqueur" de l'indication narcolepsie du méthylphénidate, est rarement coprescrit au méthylphénidate (0 à 3%).

Entre 20% et 30% des patients avaient au moins une ALD en cours au moment de leur première prescription de méthylphénidate. Treize ALD différentes ont pu être mises en évidence. Les ALD 23 "Affections psychiatriques de longue durée" et 99 "hors liste" sont les deux ALD les plus fréquemment retrouvées quelle que soit l'année d'étude. Certaines ALD renvoyaient d'emblée des situations cliniques contre-indiquant formellement l'utilisation de méthylphénidate. Pour les autres l'analyse des libellés des codes CIM 10 associés aux ALD a permis de savoir si, chez les patients concernés, l'utilisation du méthylphénidate se faisait hors AMM ou non.

Le tableau 22 résume le nombre de patients dont le remboursement est considéré comme correspondant à une prescription hors AMM du fait soit de l'âge du patient (indicateur 1), soit de ses antécédents (indicateur 2a et 2b) soit d'une prescription concomitante contre-indiquant l'utilisation du méthylphénidate.

Les taux de prescription hors AMM sont principalement liés aux indicateurs 1 et 3, à savoir la proportion de patient adulte et d'âge inférieur à six ans ainsi que par les co-prescriptions renvoyant à des contre-indications.

C'est la prescription hors AMM liée au critère d'âge (indicateur 1) qui a le plus augmentée entre 2005 et 2011.

L'utilisation hors AMM sur au moins un de ces critères a augmenté entre 2005 et 2011 et varie entre 33% et 42% des patients incidents selon les années. Avec les indicateurs choisis, elle était minimale en 2007 et 2008 et maximale en 2011 (42,7%).

Tableau 16 : Effectifs et estimation de la prévalence et incidence des patients traités par méthylphénidate (MPH) de 2005 à 2011 : données EGB et extrapolation à la population générale

| | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Patients dits « protégés » dans l'EGB, n | 473872 | 507043 | 495467 | 503758 | 507251 | 526108 | 525457 |
| Données des EGB traités par MPH | | | | | | | |
| Patients ayant eu au moins une délivrance de MPH dans l'année considérée, n | 184 | 210 | 241 | 255 | 279 | 338 | 346 |
| Prévalence des patients traités par MPH (pour 1000 patients), ‰ | 0.388 | 0.414 | 0.486 | 0.506 | 0.550 | 0.642 | 0.658 |
| Patients débutant un traitement par MPH dans l'année considérée, n | 78 | 68 | 99 | 92 | 92 | 132 | 110 |
| Incidence des patients traités par MPH (pour 1000 patients), ‰ | 0.165 | 0.134 | 0.200 | 0.183 | 0.181 | 0.251 | 0.209 |
| Extrapolation des données de l'EGB à la population générale | | | | | | | |
| Patients ayant eu au moins une délivrance de MPH dans l'année considérée, n (%) | 24586 | 26189 | 30902 | 32129 | 34864 | 40644 | 42023 |
| Patients débutant un traitement par MPH dans l'année considérée, n (%) | 10304 | 8294 | 12513 | 11469 | 11540 | 15778 | 13325 |

Tableau 17 : Caractéristiques sociodémographiques et localisation géographique des patients ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate (MPH) entre 2005 et 2011

| | 2005 N = 184 | 2006 N = 210 | 2007 N = 241 | 2008 N = 255 | 2009 N = 279 | 2010 N = 338 | 2011 N = 346 |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Sexe, n (%) | | | | | | | |
| Homme | 152 (82.6) | 175 (83.3) | 195 (80.9) | 205 (80.4) | 217 (77.8) | 260 (76.9) | 263 (76.0) |
| Femme | 32 (17.4) | 35 (16.7) | 46 (19.1) | 50 (19.6) | 62 (22.2) | 78 (23.1) | 83 (24.0) |
| Age (en années) | | | | | | | |
| Moyenne (± e-t) | 13.22 (10.65) | 14.11 (11.10) | 14.41 (11.84) | 14.07 (11.42) | 13.94 (10.29) | 13.78 (10.01) | 15.17 (11.83) |
| Médiane | 10.00 | 10.00 | 11.00 | 11.00 | 11.00 | 11.00 | 11.00 |
| [Min - Max] | [3.00; 63.00] | [4.00; 64.00] | [1.00; 73.00] | [3.00; 77.00] | [5.00; 67.00] | [3.00; 63.00] | [3.00; 80.00] |
| Origine géographique : zone télécom, n (%) | | | | | | | |
| Région Parisienne | 36 (19.6) | 54 (25.7) | 56 (23.2) | 65 (25.5) | 64 (22.9) | 75 (22.2) | 81 (23.4) |
| Nord-Ouest | 34 (18.5) | 39 (18.6) | 36 (14.9) | 34 (13.3) | 30 (10.8) | 44 (13.0) | 45 (13.0) |
| Nord-Est | 45 (24.5) | 39 (18.6) | 57 (23.7) | 60 (23.5) | 68 (24.4) | 73 (21.6) | 80 (23.1) |
| Sud-Est | 53 (28.8) | 57 (27.1) | 72 (29.9) | 71 (27.8) | 87 (31.2) | 114 (33.7) | 104 (30.1) |
| Sud-Ouest | 13 (7.1) | 19 (9.0) | 18 (7.5) | 22 (8.6) | 27 (9.7) | 29 (8.6) | 33 (9.5) |
| DOM-TOM | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (0.8) | 3 (1.2) | 3 (1.1) | 3 (0.9) | 3 (0.9) |
| Non renseigné | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Tableau 18 : Détail de la localisation géographique par région des patients ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate (MPH) entre 2005 et 2011

| | 2005 N = 184 | 2006 N = 210 | 2007 N = 241 | 2008 N = 255 | 2009 N = 279 | 2010 N = 338 | 2011 N = 346 | % population française |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| Région administrative, n (%) | | | | | | | | |
| Alsace | 5 (2.7) | 4 (1.9) | 5 (2.1) | 8 (3.1) | 9 (3.2) | 8 (2.4) | 8 (2.3) | 2.9 |
| Aquitaine | 5 (2.7) | 7 (3.3) | 6 (2.5) | 9 (3.5) | 13 (4.7) | 12 (3.6) | 16 (4.6) | 5.0 |
| Auvergne | 2 (1.1) | 3 (1.4) | 2 (0.8) | 5 (2.0) | 2 (0.7) | 4 (1.2) | 3 (0.9) | 2.1 |
| Basse-Normandie | 12 (6.5) | 11 (5.2) | 8 (3.3) | 3 (1.2) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 5 (1.4) | 2.3 |
| Bourgogne | 5 (2.7) | 4 (1.9) | 4 (1.7) | 4 (1.6) | 3 (1.1) | 2 (0.6) | 7 (2.0) | 2.6 |
| Bretagne | 7 (3.8) | 8 (3.8) | 13 (5.4) | 10 (3.9) | 7 (2.5) | 11 (3.3) | 12 (3.5) | 4.9 |
| Centre | 3 (1.6) | 6 (2.9) | 2 (0.8) | 8 (3.1) | 7 (2.5) | 10 (3.0) | 10 (2.9) | 3.9 |
| Champagne-Ardenne | 5 (2.7) | 4 (1.9) | 6 (2.5) | 10 (3.9) | 12 (4.3) | 14 (4.1) | 15 (4.3) | 2.1 |
| Corse | 2 (1.1) | 2 (1.0) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.3) | 0.5 |
| Franche-Comté | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 4 (1.6) | 3 (1.1) | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 1.8 |
| Haute-Normandie | 3 (1.6) | 3 (1.4) | 4 (1.7) | 4 (1.6) | 5 (1.8) | 9 (2.7) | 8 (2.3) | 2.9 |
| Ile-de-France | 36 (19.6) | 54 (25.7) | 56 (23.2) | 65 (25.5) | 64 (22.9) | 75 (22.2) | 81 (23.4) | 18.2 |
| Languedoc-Roussillon | 24 (13.0) | 25 (11.9) | 29 (12.0) | 29 (11.4) | 33 (11.8) | 48 (14.2) | 40 (11.6) | 4.1 |
| Limousin | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1.2 |
| Lorraine | 3 (1.6) | 4 (1.9) | 5 (2.1) | 5 (2.0) | 9 (3.2) | 8 (2.4) | 12 (3.5) | 3.7 |
| Midi-Pyrénées | 5 (2.7) | 9 (4.3) | 8 (3.3) | 9 (3.5) | 10 (3.6) | 14 (4.1) | 14 (4.0) | 4.5 |
| Nord-Pas-de-Calais | 16 (8.7) | 14 (6.7) | 25 (10.4) | 21 (8.2) | 22 (7.9) | 29 (8.6) | 26 (7.5) | 6.3 |
| Pays de la Loire | 9 (4.9) | 11 (5.2) | 9 (3.7) | 9 (3.5) | 9 (3.2) | 13 (3.8) | 10 (2.9) | 5.5 |
| Picardie | 11 (6.0) | 9 (4.3) | 10 (4.1) | 8 (3.1) | 10 (3.6) | 10 (3.0) | 10 (2.9) | 3.0 |
| Poitou-Charentes | 2 (1.1) | 2 (1.0) | 4 (1.7) | 3 (1.2) | 2 (0.7) | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2.7 |
| Provence-Alpes-Côte D'azur | 10 (5.4) | 9 (4.3) | 15 (6.2) | 15 (5.9) | 22 (7.9) | 22 (6.5) | 27 (7.8) | 7.6 |
| Rhône-Alpes | 15 (8.2) | 18 (8.6) | 24 (10) | 21 (8.2) | 29 (10.4) | 40 (11.8) | 33 (9.5) | 9.6 |
| DOM-TOM | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (0.8) | 3 (1.2) | 3 (1.1) | 3 (0.9) | 3 (0.9) | |
| Non renseigné | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |

Tableau 19 : Caractéristiques des patients ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate (MPH) en termes de traitement par MPH entre 2005 et 2011

| | 2005 (N = 184) | 2006 (N = 210) | 2007 (N = 241) | 2008 (N = 255) | 2009 (N = 279) | 2010 (N = 338) | 2011 (N = 346) |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Nombre total de remboursements par patient | | | | | | | |
| Moyenne (± e-t) | 6.03 (4.41) | 6.13 (4.78) | 5.76 (4.68) | 6.18 (3.92) | 6.14 (3.95) | 5.96 (3.81) | 6.27 (3.97) |
| Médiane | 5.00 | 5.00 | 5.00 | 5.00 | 6.00 | 6.00 | 6.00 |
| [Min - Max] | [1.00; 31.00] | [1.00; 40.00] | [1.00; 44.00] | [1.00; 14.00] | [1.00; 15.00] | [1.00; 14.00] | [1.00; 16.00] |
| Nombre total de remboursements par patient (en classes), n (%) | | | | | | | |
| [1;7[| 110 (59.8) | 127 (60.5) | 152 (63.1) | 159 (62.4) | 154 (55.2) | 197 (58.3) | 193 (55.8) |
| [7;14[| 70 (38.0) | 79 (37.6) | 84 (34.9) | 89 (34.9) | 122 (43.7) | 137 (40.5) | 146 (42.2) |
| [14;44] | 4 (2.2) | 4 (1.9) | 5 (2.1) | 7 (2.7) | 3 (1.1) | 4 (1.2) | 7 (2.0) |
| Patients ayant un seul remboursement, n (%) | | | | | | | |
| | 32 (17.4) | 41 (19.5) | 43 (17.8) | 28 (11.0) | 43 (15.4) | 44 (13.0) | 53 (15.3) |
| Patients ayant au moins deux remboursements, n (%) | | | | | | | |
| | 152 (82.6) | 169 (80.5) | 198 (82.2) | 227 (89.0) | 236 (84.6) | 294 (87.0) | 293 (84.7) |
| Délai entre deux dispensations (jours) | | | | | | | |
| Moyenne (± e-t) | 51.07 (32.37) | 48.48 (31.07) | 47.91 (31.56) | 46.75 (24.74) | 47.67 (25.44) | 51.28 (36.03) | 47.49 (31.18) |
| Médiane | 39.44 | 38.33 | 37.17 | 36.33 | 38.56 | 39.12 | 39.25 |
| [Min - Max] | [11.67; 231.00] | [8.97; 280.00] | [6.00; 313.00] | [7.00; 145.50] | [14.00; 185.00] | [5.00; 279.00] | [7.00; 342.00] |
| Nombre de prescripteurs différents par patient | | | | | | | |
| Moyenne (± e-t) | 1.93 (0.86) | 1.91 (0.98) | 1.82 (0.84) | 1.87 (0.79) | 1.97 (0.79) | 1.82 (0.74) | 1.91 (0.87) |
| Médiane | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 |
| [Min - Max] | [1.00; 5.00] | [1.00; 6.00] | [1.00; 6.00] | [1.00; 4.00] | [1.00; 4.00] | [1.00; 4.00] | [1.00; 5.00] |
| Nombre de pharmacies différentes par patient | | | | | | | |
| Moyenne (± e-t) | 1.41 (0.81) | 1.36 (0.68) | 1.31 (0.57) | 1.31 (0.63) | 1.23 (0.51) | 1.27 (0.52) | 1.35 (0.60) |
| Médiane | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| [Min - Max] | [1.00; 7.00] | [1.00; 5.00] | [1.00; 4.00] | [1.00; 4.00] | [1.00; 3.00] | [1.00; 3.00] | [1.00; 4.00] |
| Nombre de DDDs totales par patient | | | | | | | |
| Moyenne (± e-t) | 169.90 (175.29) | 180.92 (205.61) | 173.43 (218.97) | 189.93 (206.47) | 187.84 (168.47) | 186.78 (60.20) | 202.31 (184.34) |
| Médiane | 117.33 | 125.00 | 100.80 | 120.00 | 134.40 | 134.20 | 150.60 |
| [Min - Max] | [10.00; 1520.00] | [10.00; 2050.00] | [10.00; 2390.00] | [10.00; 1594.00] | [10.00; 1070.00] | [10.00; 758.67] | [9.33; 1310.40] |

Tableau 20 : Caractéristiques des patients incidents débutant un traitement par méthylphénidate (MPH) entre 2005 et 2011 et suivis 365 jours pour chaque année d'étude

| | 2005 N = 78 | 2006 N = 68 | 2007 N = 99 | 2008 N = 92 | 2009 N = 92 | 2010 N = 132 | 2011 N = 110 |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Sexe, n (%) | | | | | | | |
| Homme | 60 (76.9) | 48 (70.6) | 72 (72.7) | 68 (73.9) | 67 (72.8) | 95 (72.0) | 78 (70.9) |
| Femme | 18 (23.1) | 20 (29.4) | 27 (27.3) | 24 (26.1) | 25 (27.2) | 37 (28.0) | 32 (29.1) |
| Age (en années) | | | | | | | |
| Moyenne (± e-t) | 14.9 (13.1) | 17.7 (14.4) | 16.4 (15.3) | 15.3 (13.5) | 14.9 (11.6) | 15.4 (12.9) | 18.5 (16.1) |
| Médiane | 9.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 11.0 | 10.0 | 12.0 |
| [Min - Max] | [5.0;52.0] | [4.0;61.0] | [1.0;73.0] | [4.0;77.0] | [5.0;64.0] | [3.0;63.0] | [3.0;80.0] |
| Nombre total de délivrance par patient sur 365 jours de suivi | | | | | | | |
| Moyenne (± e-t) | 5.96 (4.07) | 5.10 (4.36) | 5.67 (4.46) | 6.72 (4.19) | 5.71 (4.00) | 6.21 (4.46) | 4.01 (3.25) |
| Médiane | 6.00 | 4.00 | 5.00 | 6.00 | 5.00 | 5.50 | 3.00 |
| [Min - Max] | [1.00; 15.00] | [1.00; 15.00] | [1.00; 16.00] | [1.00; 14.00] | [1.00; 14.00] | [1.00; 17.00] | [1.00; 12.00] |
| Nombre de DDD à l'initiation du traitement | | | | | | | |
| Moyenne (± e-t) | 23.8 (16.1) | 23.7 (12.0) | 20.5 (10.8) | 23.3 (14.2) | 27.0 (16.0) | 26.3 (14.8) | 26.0 (16.9) |
| [Min - Max] | [10.0;117.6] | [10.0;56.7] | [10.0;56.7] | [10.0;100.8] | [10.0;94.0] | [10.0;84.0] | [9.3;100.0] |
| Durée de traitement par patient (en classes) | | | | | | | |
| 28 jours, n (%) | 24 (30.8) | 27 (39.7) | 29 (29.3) | 17 (18.5) | 28 (30.4) | 35 (26.5) | 36 (32.7) |
| Au moins 3 mois, n (%) | 50 (64.1) | 32 (47.1) | 59 (59.6) | 67 (72.8) | 57 (62.0) | 80 (60.6) | 57 (51.8) |
| Au moins 6 mois, n (%) | 42 (53.8) | 24 (35.3) | 46 (46.5) | 53 (57.6) | 45 (48.9) | 58 (43.9) | 34 (30.9) |
| Au moins 9 mois, n (%) | 36 (46.2) | 19 (27.9) | 39 (39.4) | 47 (51.1) | 40 (43.5) | 56 (42.4) | 23 (20.9) |
| 365 jours, n (%) | 20 (25.6) | 12 (17.6) | 23 (23.2) | 29 (31.5) | 26 (28.3) | 42 (31.8) | 1 (0.9) |
| Durée de traitement par patient (en jours) | | | | | | | |
| Moyenne (± e-t) | 199.81 (144.79) | 146.37 (139.11) | 182.37 (141.75) | 223.39 (141.77) | 192.79 (145.62) | 189.64 (149.45) | 127.48 (107.32) |
| Médiane | 196.50 | 72.00 | 154.00 | 265.50 | 151.50 | 135.00 | 92.50 |
| [p25% - p75%] | [28.00; 365.00] | [28.00; 324.00] | [28.00; 355.00] | [67.00; 365.00] | [28.00; 365.00] | [28.00; 365.00] | [28.00; 195.00] |
| [Min - Max] | [28.00; 365.00] | [28.00; 365.00] | [28.00; 365.00] | [28.00; 365.00] | [28.00; 365.00] | [28.00; 365.00] | [28.00; 365.00] |

Tableau 21 : Spécialité du prescripteur initial des patients débutant un traitement par méthylphénidate (MPH) entre 2005 et 2011

| | 2005 (n = 78) | 2006 (n = 68) | 2007 (n = 99) | 2008 (n = 92) | 2009 (n = 92) | 2010 (n = 132) | 2011 (n = 110) |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Médecin généraliste, n (%) | 70 (89.7) | 54 (79.4) | 80 (80.8) | 69 (75.0) | 72 (78.3) | 98 (74.2) | 79 (71.8) |
| Mode d'exercice : libéral, n (% des effectifs totaux) | 10 (12.8) | 12 (17.6) | 15 (15.2) | 11 (12.0) | 15 (16.3) | 24 (18.2) | 18 (16.4) |
| Autres, n (% des effectifs totaux) | 60 (76.9) | 42 (61.7) | 65 (65.6) | 58 (63.0) | 57 (62.0) | 74 (56.0) | 61 (55.4) |
| Spécialités pouvant assurer la PIH annuelle, n (%) | | | | | | | |
| Pédiatrie | 3 (3.8) | 4 (5.9) | 6 (6.1) | 5 (5.4) | 6 (6.5) | 7 (5.3) | 7 (6.4) |
| Neurologie | 1 (1.3) | 1 (1.5) | 5 (5.1) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 3 (2.3) | 3 (2.7) |
| Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 4 (3.6) |
| Neuropsychiatrie | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| Psychiatrie générale | 2 (2.6) | 6 (8.8) | 5 (5.1) | 10 (10.9) | 9 (9.8) | 17 (12.9) | 7 (6.4) |
| Spécialité diverses, n (%) | | | | | | | |
| Pathologie cardio-vasculaire | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| Chirurgie générale | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Dermatologie et vénéréologie | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| Gynécologie obstétrique et médicale | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.0) | 1 (1.1) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| Médecine interne | 1 (1.3) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| Oto-rhino-laryngologie | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| Pneumologie | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.9) |
| Ophtalmologie | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Stomatologie | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Néphrologie | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| Endocrinologie et métabolismes | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Hématologie | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) |
| Spécialité inconnue | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 3 (3.3) | 3 (2.3) | 4 (3.6) |

Tableau 22 : Caractérisation de l'utilisation hors AMM du méthylphénidate (MPH) chez les patients incidents entre 2005 et 2011 suivis 365 jours

| | 2005 N = 78 | 2006 N = 68 | 2007 N = 99 | 2008 N = 92 | 2009 N = 92 | 2010 N = 132 | 2011 N = 110 |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Indicateur 1 : nombre de patient dont l'âge est hors AMM (<6 ans ou ≥ 18 ans), n (%) | 17 (21.8) | 23 (33.8) | 27 (27.3) | 23 (25.0) | 24 (26.8) | 32 (24.2) | 38 (34.5) |
| Indicateur 2 : nombre de patient avec antécédents contre-indiquant l'utilisation du MPH, n (%) | | | | | | | |
| Indicateur 2a : ALD en cours contre-indiquant l'utilisation du MPH, n (%) | 1 (1.3) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 0 (0.0) | 3 (2.7) |
| Indicateur 2b : Diagnostic (Code CIM10) contre-indiquant l'utilisation du MPH pour ALD 13, 99, 30 et 9, n (%) | 11 (14.1) | 7 (10.3) | 6 (6.1) | 5 (5.4) | 4 (4.3) | 14 (10.6) | 12 (10.9) |
| Indicateur 3 : nombre de patient avec traitements concomitants signant une utilisation hors AMM, n (%) | 13 (16.7) | 14 (20.6) | 18 (18.2) | 14 (15.2) | 15 (16.3) | 23 (17.4) | 21 (19.1) |
| Au moins un des 4 indicateurs présent, n (%) | 28 (35.9) | 29 (42.6) | 33 (33.3) | 31 (33.7) | 33 (35.9) | 51 (38.6) | 47 (42.7) |

4.5. Discussion

L'analyse des données transversales répétées issues de la base de données EGB entre 2005 et 2011 a porté sur 819 patients traités par méthylphénidate dont 632 étaient présents dans l'EGB de 2005 à 2011. Elle a montré que la prévalence et l'incidence du méthylphénidate ont respectivement augmenté de près 70% et 27%.

Ces données sont cohérentes avec les données de ventes MEDIC'AM du rapport sénatorial n°352 du 10 mars 2011. D'après l'enquête MEDIC'AM 2009 de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, 274 000 boîtes contenant le principe actif "méthylphénidate" ont été remboursées en 2009, en hausse de 60 % depuis 2004.

Aucune étude d'incidence/prévalence en France n'ayant été réalisée sur la même période d'étude sur le régime général et son extrapolation à l'ensemble de la population française, il n'est pas possible de confronter nos résultats. L'étude réalisée sur le RSI faisait pourtant déjà ressortir l'hétérogénéité des modalités d'utilisation et le non respect de règles de prescription notamment pour la prescription initiale hospitalière : 34,9% des prescriptions initiales n'étaient pas réalisées à l'hôpital. Elle montrait également qu'il existait une augmentation de la prévalence annuelle des utilisateurs âgés de 6 à 18 ans. Comme dans notre étude, les durées de traitement et le type d'utilisateur décrits ne correspondaient pas à ceux attendus pour une pathologie chronique.

Les patients, qu'ils soient incidents ou prévalents, étaient majoritairement de sexe masculin et âgés de 6 et 12 ans. La part des femmes traitées était en augmentation par rapport des hommes sur la période étudiée. L'Ile de France et le sud-est semblent être les zones géographiques où les patients sont le plus traités (Ile de France, Languedoc Roussillon, Rhône Alpes) ou là où les proportions de patients traités ont le plus augmenté (l'Ile de France, Provence-Alpes-Côte-D'azur). Les chiffres présentés dans cette étude n'ont pas été rapportés à la population et doivent donc être interprétés avec prudence.

Les patients avaient en moyenne deux prescripteurs et une pharmacie par année d'étude. Le prescripteur, initial ou non, était le plus souvent un médecin généraliste.

Au moins 30% des patients traités chaque année n'avaient qu'une prescription de méthylphénidate sur l'année. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées : inefficacité du traitement, mauvaise tolérance ou mauvais diagnostic initial.

Cette étude d'utilisation a permis de mettre en évidence plusieurs anomalies dans l'utilisation du méthylphénidate. Tout d'abord, la prescription hors AMM, quelle que soit l'année considérée, concernait au moins un patient sur trois si l'on considère l'âge, les

antécédents approchés par les ALD en cours au moment du traitement et les traitements contre-indiqués pris de manière concomitante. .

Ces données confirment les données de la notification spontanée.

La dérive porte principalement sur l'âge d'utilisation : le nombre de patients de 18 ans et plus est en constante augmentation en particulier les 35-45 ans tandis que celle des 6-12 diminue. La proportion croissante des moins de 6 ans est également préoccupante. Le choix des indicateurs s'est porté sur des indicateurs objectifs et simples plus spécifiques que sensibles. Le chevauchement de prescription, le respect du prescripteur initial annuel hospitalier, le nombre de pharmacies ou prescripteurs différents auraient pu être d'autres indicateurs utilisables.

Ces résultats portent ici sur la prescription hors AMM dans son ensemble et ne permettent pas de préciser si elle est associée à un mésusage ou usage détourné.

Même si l'EGB comporte des informations de nature médicale, il ne contient aucune information clinique (diagnostic / indications des traitements en particulier). Ainsi dans notre étude rien ne permet de valider le diagnostic de THADA. Ainsi, le nombre de patients dits hors AMM a pu être sous-estimé car rien ne dit que les patients traités en âge "réglementaire" de l'AMM souffraient effectivement de THADA. La spécialité du prescripteur "Médecine générale" est à interpréter avec prudence : un mauvais "codage" du prescripteur au moment de la délivrance pharmaceutique est une hypothèse à ce résultat. Or la nature du prescripteur, en particulier initial, est une information sensible pour des molécules comme le méthylphénidate à prescription annuelle hospitalière réservée à des spécialistes.

Enfin, l'EGB ne comprend pas les données de remboursement des fonctionnaires et surtout, des étudiants assurés par des sections locales mutualistes faisant office de centres de sécurité sociale. Au 31 décembre 2008, ces organismes assuraient la protection sociale de plus de 7,3 millions de personnes. Or les étudiants correspondent à une population potentiellement consommatrice de méthylphénidate et pour laquelle des mésusages à type de détournement à but récréatif ou d'augmentation des capacités intellectuelles ont été décrits. Enfin concernant la mesure de l'exposition, les données obtenues ici sont des données de remboursement ce qui ne préjuge en rien de la consommation réelle du méthylphénidate par les patients et donc de leur exposition au méthylphénidate.

Ce travail est une première approche qui pourrait être complétée des données cliniques (en particulier diagnostic, indication des traitements) et de tolérance pour permettre de caractériser au mieux les patients et les raisons et ou conséquences de la prescription hors AMM. L'utilisation des données du PMSI désormais présentes dans l'EGB pourrait

être une piste mais reste le problème de puissance du fait de la faible taille de l'échantillon. Seule une étude pharmaco-épidémiologique de terrain, avec retour au dossier patient, permettrait de compléter ces données. Le coût total des remboursements hors AMM mériterait également d'être étudié.

4.6. Messages-clefs

Cette étude est la première étude descriptive définissant la population cible et la population rejointe traitée par méthylphénidate en France entre 2005 et 2011. Elle montre que

- l'utilisation du méthylphénidate en France à cette période a fortement augmenté ;
- la population rejointe s'avère très différente de la population cible de l'AMM ;
- la proportion des remboursements hors AMM dont le calcul était basé sur les limites d'âge et la présence de contre-indications au traitement, est anormalement élevée, concernant au moins un patient sur trois.

Ces résultats confirment les données de la notification spontanée montrant qu'au problème de l'usage détourné se surajoute celui de la prescription hors AMM *stricto sensu*. Ils posent à nouveau la question de la difficulté du diagnostic et de l'intérêt d'outils de diagnostic standardisés. Ils fournissent en outre des arguments pour justifier une réévaluation totale de l'utilisation du méthylphénidate en France et soulignent ce qu'était l'urgence de rappeler aux professionnels de santé les conditions de prescription et de délivrance qui ne sont pas suffisamment appliquées.

5. Pharmacovigilance internationale

5.1. Données internationales – Rapports périodiques de pharmacovigilance des laboratoires Janssen-Cilag, Novartis et Shire (PSUR 10)

Les données de pharmacovigilance issues des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) suivants ont été évaluées :

- Laboratoire Novartis : PSUR du 1^{er} novembre 2010 au 31 octobre 2011, Ritaline[®], Ritaline[®] LP, Focalin[®] (non commercialisé en France),

Durant cette période, 2 568 nouvelles observations ont été rapportées (n=2293 pour Ritaline[®] et n=275 pour Focalin[®] dont 598 non médicalement confirmées pour Ritaline[®] et 64 pour Focalin[®]). Les laboratoires estiment à patients-année traités.

- Laboratoires Janssen-Cilag : PSUR du 11 octobre 2010 au 10 octobre 2011, Concerta[®] LP sous ses différentes formes.

Durant cette période, 2 104 nouveaux cas dont 905 non médicalement confirmés ont été rapportés. Les laboratoires estiment à patients-année traités.

- Laboratoires Shire : PSUR du 11 octobre 2010 au 10 octobre 2011, Quasym[®] LP sous ses différentes formes.

Durant cette période, 115 observations dont 42 non confirmées ont été transmises au laboratoire. Les laboratoires estiment à patients-année traités.

Au total, durant la période du 1^{er} novembre 2010 au 1^{er} novembre 2011, 4787 observations ont été recueillies.

Tableau 23 : Répartition par SOC des effets indésirables sous méthylphénidate dans la base de données des laboratoires.

| Methylphenidate (Ritaline) | | | | | |
|---|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| Table of Adverse Drug Reactions (ADRs) | | | | | |
| System Organ Class/SOCs | Serious | | Nonserious | | Total |
| | Listed | Unlisted | Listed | Unlisted | |
| Blood and lymphatic system disorders | 7 | 2 | 4 | 1 | 14 |
| Cardiac disorders | 26 | 21 | 35 | 1 | 83 |
| Congenital familial and genetic disorders | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ear and labyrinth disorders | 0 | 1 | 0 | 6 | 7 |
| Endocrine disorders | | 4 | | | 4 |
| Eye disorders | 1 | 10 | 18 | 40 | 69 |
| Gastrointestinal disorders | 3 | 22 | 149 | 85 | 259 |
| General disorders and administration site conditions | 20 | 34 | 333 | 254 | 641 |
| Hepatobiliary disorders | 1 | 6 | | 1 | 8 |
| Immune system disorders | 1 | 1 | 9 | 3 | 14 |
| Infections and infestations | | 10 | 2 | 12 | 24 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 38 | 23 | 36 | 101 | 198 |
| Investigations | 23 | 29 | 58 | 55 | 165 |
| Metabolism and nutrition disorders | 8 | 8 | 157 | 29 | 202 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 8 | 12 | 19 | 24 | 63 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | | 5 | | 2 | 7 |
| Nervous system disorders | 56 | 62 | 225 | 218 | 561 |
| Pregnancy, puerperium and perinatal conditions | | 1 | 0 | | 1 |
| Psychiatric disorders | 111 | 131 | 284 | 272 | 798 |
| Renal and urinary disorders | 1 | 4 | | 11 | 16 |
| Reproductive system and breast disorders | | 13 | 1 | 10 | 24 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 1 | 16 | 5 | 36 | 58 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 0 | 3 | 1 | 7 | 11 |
| Social circumstances | 3 | 15 | 57 | 52 | 127 |
| Surgical and medical procedures | 0 | 2 | | 0 | 2 |
| Vascular disorders | 6 | 12 | 7 | 19 | 44 |
| Total | 314 | 447 | 1400 | 1239 | 3400 |

Décès

Sur la période considérée, 27 cas d'évolution fatale ont été colligés. Les laboratoires Novartis rapportent 13 cas dont 3 issus de la littérature. Trois patients ont plus de 80 ans, 4 entre 21 et 79 ans, 5 moins de 20 ans et un d'âge inconnu. Dans les 5 cas médicalement confirmés, les causes de décès sont l'âge (90 ans), une overdose d'héroïne chez un patient de 45 ans prenant également du méthylphénidate, une mort subite chez une adolescente de 16 ans avec antécédents familiaux, un suicide par pendaison chez un enfant de 13 ans et un décès par fibrillation ventriculaire. Dans les cas non médicalement confirmés, 2 cas surviennent chez des patients de 85 et 98 ans, sans doute lié à l'âge. Les autres cas sont peu documentés et concernent 2 enfants âgés respectivement de 8 et 14 ans, 3 adultes âgés de 22 à 40 ans dont un cas de suspicion de coma hypoglycémique avec décès.

Le laboratoire Shire rapporte 14 cas dont 2 issus de la littérature. Seuls 10 cas sont documentés (4 patients de moins de 18 ans, 6 patients de plus de 18 ans). Une intoxication pluri-médicamenteuse est en cause dans 5 cas et un cas d'infarctus confirmé à l'autopsie chez un patient de 45 ans. Les autres cas sont peu documentés.

Tachycardie

Sur la période considérée, 73 cas de tachycardie ont été rapportés avec Ritaline[®], dont 2 cas d'extrasystoles ventriculaires et 1 cas de fibrillation ventriculaire.

A noter, le décès d'un homme de 20 ans avec des antécédents de syndrome de Wolff-Parkinson White et d'asthme, traité par budésonide et salbutamol. Le patient a ressenti des palpitations, suivi d'un arrêt cardiaque. Le patient est décédé 3 jours plus tard suite à un épisode de fibrillation ventriculaire, dans un contexte d'hypertension intracrânienne attribuée à l'anoxie cérébrale prolongée (cas mentionné dans le paragraphe précédent). Deux adultes présentant des antécédents de chirurgie cardiaque, ont été traités par méthylphénidate pour dépression. L'utilisation du méthylphénidate a été effectuée hors AMM et dans le cadre des contre-indications.

Ces données confirment les précautions d'emploi et le suivi cardiologique nécessaire des patients traités.

Hyperhidrose

Durant la période considérée, 27 cas d'hyperhidrose ont été rapportés. Les données cumulatives, pour Ritaline[®] colligent 112 cas médicalement confirmés et 65 cas non médicalement confirmés. Dans 16 cas, l'hyperhidrose est survenue lors d'une

augmentation de dose ou d'un surdosage. Dans l'essai clinique CRIT 124D2302 (n=700), l'hyperhidrose est rapportée dans 10% des observations.

Actuellement, cet effet indésirable est classé comme rare dans le RCP, la fréquence doit être réévaluée.

Syndrome de Raynaud, cyanose

Durant la période du PSUR 10, 13 cas de syndrome de Raynaud, 17 cas de froideur des extrémités et 2 cas de cyanose ont été colligés par l'ensemble des laboratoires. Une revue de la base de données des laboratoires Novartis identifie 30 cas de syndrome de Raynaud médicalement confirmés et 4 non médicalement confirmés. Un total de 46 cas de cyanose (43 avec Ritaline[®], 3 pour Focalin[®]) dont 26 classés graves. Dans la base de données des laboratoires Janssen-Cilag, on répertorie 17 cas de cyanose et 45 cas de syndrome de Raynaud.

Depuis la commercialisation du Quasym[®] LP, 3 cas de cyanose sont comptabilisés.

Le syndrome de Raynaud et la notion de froideur des extrémités sont déjà mentionnés dans le RCP. La notion de cyanose devrait être ajoutée.

Migraine

Soixante neuf cas de migraine ont été rapportés dont 3 graves. L'évolution est rarement renseignée. Cet effet indésirable a été inclus dans le RCP des différentes formes de méthylphénidate.

Epistaxis

Un total de 17 cas d'épistaxis a été rapporté (12 sous Concerta[®] LP, 4 sous Ritaline[®], 1 sous Quasym[®] LP). Lors du dernier rapport d'évaluation européen, l'agence anglaise rapporte une augmentation du nombre d'épistaxis dans sa base de données. Un total de 190 cas d'épistaxis a été rapporté pour le méthylphénidate sous ses différentes formes : Concerta[®] LP n=99 cas dont 18 graves, Ritaline[®], n=84 cas dont 18 non médicalement confirmés, Quasym[®], n=7 cas dont 2 graves. A noter, une ré-administration positive dans 4 cas. La majorité des observations est peu documentée. Les données de la littérature sont pauvres. Wigal *et al*²³ rapportent la survenue de 3 épistaxis (3/44, 6,8%) chez des patients traités par d-méthylphénidate, 1 cas (1/46, 2,2%) chez des patients traités par d-l méthylphénidate et aucun patient dans le groupe placebo. L'épistaxis est fréquemment observée chez l'enfant. Un lien direct entre la prise de méthylphénidate et l'épistaxis est difficile à établir.

Cet effet indésirable devrait être mentionné dans les « risques potentiels ».

Hallucinations

Cet effet indésirable, fréquemment rapporté, a été inclus dans le RCP européen en 2009. Ces épisodes hallucinatoires surviennent généralement lors d'une augmentation de dose ou d'une erreur d'administration. Durant cette période, un total de 64 cas d'hallucinations a été répertorié par les laboratoires dont 6 cas dans la littérature. Comme déjà noté, ces hallucinations sont essentiellement visuelles et auditives, quelques cas d'hallucinations tactiles, à connotation désagréable. A noter, le cas d'un enfant traité par méthylphénidate présentant des hallucinations et mis alors sous rispéridone. L'évolution est inconnue.

Agressivité, colère

Sur la période considérée, 208 cas ont été rapportés, presque exclusivement à type d'agressivité parfois très violente. Cette agressivité peut être préexistante à la mise sous traitement, survenir lors d'un arrêt définitif ou temporaire du traitement, dans de très rares cas, lors d'un surdosage ou au décours du traitement. Dans des cas notifiés au laboratoire Novartis, la réaction d'agressivité est survenue lors d'un changement de formulation. Ces manifestations s'accompagnent parfois de réactions d'automutilation. L'agressivité lors d'un traitement du THADA est l'un des effets indésirables le plus fréquemment rapporté dans la tranche d'âge 12-17 ans^{24, 25}. Ce risque ne doit pas être sous évalué et classé comme un risque potentiel important.

Anorexie, perte de poids

Un total de 239 cas d'anorexie sont rapportées : 164 cas avec la Ritaline[®] (124 non médicalement confirmés, 5 graves), 68 avec Concerta[®] LP et 7 cas sous Quasym[®] LP.

A noter, un enfant de 4 ans traité pour "obésité", la perte d'appétit régresse à l'arrêt du traitement. En particulier, pour la Ritaline[®], une augmentation de la fréquence de l'effet indésirable "anorexie" par rapport au PSUR 9 est notée (31,9 cas par million de patients traités versus 19,05 cas par millions de patients traités dans le PSUR 9).

Soixante trois cas de perte de poids ont été notifiés. Pour Ritaline[®], les données cumulatives colligent 332 notifications de perte de poids dont 59 sont supérieures à 5 kg soit 18% du poids initial.

Ces données sont difficilement interprétables dans les PSUR et devraient être présentées en séparant les classes d'âge (enfant, adolescent, adulte). Les effets indésirables "anorexie", "perte de poids", "perte de l'appétit" sont listés dans les effets indésirables du RCP et font l'objet d'un suivi et de recommandations sous la rubrique 4.4 "Précautions d'emploi". Ces effets sont dus à l'activité amphétaminique du

méthylphénidate. Les données du PSUR 10 sont peu informatives en ce qui concerne les pertes de poids observées. Depuis la commercialisation de Ritaline[®] et Concerta[®] LP, un total de 1 339 cas d'anorexie et perte de poids ont été colligés. La majorité des observations sont des cas non graves.

Pour rappel, dans les données disponibles dans le précédent rapport de juin 2011, nous avons observé dans 7,8% des observations avec Ritaline[®] une perte de poids supérieure à 5 kilogrammes.

Bruxisme

Cet effet indésirable n'est pas encore mentionné dans le RCP du méthylphénidate, son intégration, est en cours. Plusieurs études de la littérature mentionnent la survenue de cet effet indésirable au décours d'un traitement par méthylphénidate. Gau and Chiang en 2009²⁶, sur une population de 281 adolescents traités, rapportent un risque relatif de 1,67 (IC95% : 1,03 - 2,68) de survenue de bruxisme. Deux cas ont été rapportés avec Quasym[®] LP.

Au total, 23 cas dont 15 médicalement confirmés ont été rapportés depuis la commercialisation de Ritaline[®], dont 2 cas dans le PSUR étudié dans le cadre de ce suivi. Depuis sa commercialisation, 23 cas de bruxisme ont été rapportés, au niveau mondial, avec Concerta[®] LP.

Maturation sexuelle retardée

Sur la période du PSUR 10, un cas de retard de maturation sexuelle, un patient de 15 ans ayant été traité par Ritaline[®] sur une période non précisée, a présenté un retard de développement pubertaire, sans plus de précision. Une revue des données américaines²⁷ conclut à une insuffisance de données pouvant suggérer une action du méthylphénidate sur la maturation sexuelle. Mattison *et al*²⁸ ont réalisé une étude chez des primates et observent des modifications du développement pubertaire. Cette étude présente des biais méthodologiques et les auteurs concluent à une activité "non permanente" du méthylphénidate sur la puberté. Ce retard de maturité sexuelle ne doit pas être confondu avec un retard de croissance. La surveillance de ce risque doit être concomitante de la surveillance réalisée pour le poids et la taille du patient.

Dysfonction érectile, érection augmentée, dysfonction sexuelle, troubles menstruels

Dans le dernier rapport d'évaluation de la Grande-Bretagne d'octobre 2010, la Suède rapporte la survenue de 5 cas de troubles de l'érection dans leur base nationale, avec

certains cas de rechallenge positif (nombre non précisé). Sur la période considérée, 5 cas de dysfonctionnement érectile dont 2 non médicalement confirmés, 3 cas de troubles de l'érection dont 1 non médicalement confirmé et un cas de priapisme ont été rapportés sous Ritaline[®]. Le cas de priapisme est survenu chez un adolescent de 14 ans, avec une régression à l'arrêt du traitement, mais avec réapparition de la symptomatologie clinique du THADA. Un traitement par la forme immédiate est mis en place, sans réapparition du priapisme (cas publié : Cakin-Memik *et al*, 2010²⁹).

Pour Concerta[®] LP, 6 cas de troubles de l'érection dont un cas avec ré-administration positive et 2 cas de troubles sexuels sont rapportés dans le PSUR 10. Deux cas sont notés pour le Quasym[®] LP, un cas d'impuissance et de diminution de la libido et un cas d'érections spontanées chez un enfant de 6 ans.

Au total, pour les différentes spécialités de méthylphénidate, dans les rubriques "dysérection", "troubles de l'érection et du pénis", "dysfonction sexuelle", 179 cas médicalement confirmés ont été rapportés dont plusieurs avec une ré-administration positive (à noter, 14 cas de priapisme). Dans la littérature, Coskun³⁰ rapporte deux cas dont un adolescent de 15 ans avec des érections multiples sous traitement par méthylphénidate, régressives à l'arrêt du traitement et un enfant de 8 ans avec des érections et des pulsions d'hypersexualité. Oosterhuis³¹ rapporte un cas néerlandais d'éjaculation spontanée sous traitement chez un patient de 25 ans. La publication ne mentionne pas l'évolution et le patient est toujours sous traitement. Quatre autres cas sont rapportés dans la littérature³²⁻³⁴. Le mécanisme d'action évoqué est l'inhibition de la recapture de norépinéphrine par le méthylphénidate.

Les troubles de l'érection sont uniquement mentionnés dans le RCP du Concerta[®] LP, cette mention devrait être ajoutée à toutes les présentations de méthylphénidate.

Exposition pendant la grossesse

Du fait de son utilisation croissante chez l'adulte, l'embryon et le fœtus risquent d'être exposés au méthylphénidate. Cinquante grossesses exposées ont été répertoriées (41 cas prospectifs et 9 cas rétrospectifs). L'exposition a lieu majoritairement durant le premier trimestre. Dans 29 cas, l'issue de la grossesse est inconnue. Deux cas d'avortements spontanés ont été rapportés. A noter, un nouveau-né exposé au premier trimestre au méthylphénidate et à la méthadone présente, à la naissance, une anomalie atrio-ventriculaire associée à une hépatosplénomégalie, une hernie inguinale et une hémolyse. Pour rappel, dans les PSUR précédents, deux cas d'anomalie du tube neural (*spina bifida*) ont été rapportés chez des mères traitées respectivement 1 mois et 5 semaines ainsi qu'une malformation d'Arnold Chiari associée à un méningomyélocèle

et à un *spina bifida*. Un cas de doigt surnuméraire et de syndactylie des pieds a également été observé.

Au total, les données d'exposition de la femme enceinte sous Ritaline® ont permis de colliger 203 grossesses. Huit cas d'avortement spontané sont mentionnés. En plus des 2 cas précédents de *spina bifida*, les issues de grossesses pathologiques sont les suivantes : un cas d'autisme, un cas d'angiomatose et d'hydronéphrose avec suspicion 8 mois plus tard de *spina bifida*, un cas de doigt surnuméraire et de syndactylie des pieds, une interruption thérapeutique de grossesse pour malformations cardiaques, avec à l'autopsie une anomalie d'Ebstein, (antécédents familiaux), une anomalie du tractus génital sans précision, une dysmorphie fœtale, 2 cas d'anomalies du tube neural à l'échographie (cas rapportés en 1994, non documentés).

En conclusion, le rôle du méthylphénidate ne peut être exclu dans la survenue de *spina bifida* chez le fœtus. Le risque d'avortement spontané après exposition au premier trimestre de grossesse doit être surveillé.

Toxicité cardiorespiratoire néonatale (tachycardie fœtale, détresse respiratoire, apnée)

Quatre cas de détresse cardiorespiratoire ont été rapportés dont un bébé décédé à la 6^{ème} heure (mère traitée par méthylphénidate de la 10^{ème} à la 13^{ème} semaine). Un enfant de 5 jours, a présenté une bradycardie, une agitation correspondant à un syndrome de sevrage. L'évolution a été favorable sous caféine. Dans les autres cas, les troubles cardiorespiratoires étaient associés à une prématurité. Le risque de complications cardiorespiratoires est plus fréquent chez les nouveau-nés de moins de 36 semaines de grossesse et survient chez 10 à 15% des nouveau-nés de poids inférieur à 2,5 kg³⁵. Le risque de toxicité cardiorespiratoire est plus difficile à évaluer car les naissances surviennent dans ce contexte de prématurité. En conclusion, en période néonatale, le méthylphénidate peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage. Le méthylphénidate passe dans le lait³⁶ mais il n'existe pas de données disponibles sur son retentissement sur la courbe de croissance du nouveau-né.

Cas d'exposition fœtale d'origine paternelle

Le rapport d'évaluation européen de fin 2010 demande d'évaluer cet item. Depuis la commercialisation de Concerta® LP, quatre cas de grossesses exposées au méthylphénidate par l'intermédiaire du père ont été signalés. L'évolution des grossesses est inconnue. Pour Ritaline®, depuis sa commercialisation, 7 grossesses exposées à Ritaline® par l'intermédiaire du père ont été notifiées. Dans 2 cas, issus du

PSUR 9, l'évolution est inconnue. Pour les 5 autres grossesses, l'évolution a été un avortement spontané. Dans 2 cas, une malformation chromosomique a été observée. Dans les deux derniers cas, il s'agit du même père, âgé de 51 ans, dont la femme a eu deux morts *in utero* à 9 et 11 semaines de grossesse. Cette dernière avait déjà eu deux avortements spontanés. Une anomalie des spermatozoïdes est suspectée. Aucun cas n'a été signalé avec Quasym[®] LP.

Dans le PSUR 10, la femme d'un patient traité par Ritaline[®] (indication non précisée) est enceinte. A la naissance, le nouveau-né présente une détresse respiratoire, un poids de naissance de 3,19 kg, une taille à 50 cm et un Apgar à 10 à 5 minutes.

A ce jour, les données sont insuffisantes pour se prononcer sur le risque d'exposition du fœtus au méthylphénidate par l'intermédiaire du père.

Syndrome de sevrage

Dix sept cas de syndrome de sevrage ont été rapportés dont 8 non médicalement confirmés dans le PSUR 10.

A noter, 3 cas de syndrome de sevrage néonataux sont rapportés dans un contexte d'autres prises médicamenteuses par la mère (opioïdes, méthadone).

Parmi ces cas, une mère, ayant pris du méthylphénidate au 1^{er} trimestre de grossesse, a donné naissance à un prématuré de 34 semaines d'aménorrhée présentant un syndrome de sevrage (méthadone ?) associé à une anomalie cardiaque (anomalie du septum auriculo-ventriculaire), une hernie inguinale et une hémolyse.

Les manifestations cliniques observées sont disparates : dépression, agressivité, troubles psychiatriques, anxiété, idées suicidaires, céphalées, spasmes musculaires, asthénie, douleurs abdominales.

Utilisations hors AMM (off label use)

Les données de PSUR sont difficiles à évaluer pour l'item "off-label use", ce dernier étant non codé comme effet indésirable. En ce qui concerne Ritaline[®], 208 utilisations "hors-AMM" sont rapportées : 183 indications hors indications, 25 chez les enfants de 0 à 5 ans sans précision de l'indication. Chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, les "indications" sont le THADA, l'autisme, l'hyperactivité psychomotrice, les troubles du comportement, l'épilepsie. Les utilisations hors indication chez le sujet de 6 à 17 ans sont l'anxiété, les troubles de l'attention, la maladie d'Asperger, les hydrocéphalies, l'hyperkinésie, l'impulsivité, l'irritabilité et l'hyperactivité psychomotrice.

Les utilisations chez l'adulte sont très disparates : anxiété, autisme, cataplexie, dépression, trouble de l'attention sans précision, troubles du sommeil, hypersomnie, troubles alimentaires, migraine, apnée du sommeil, somnolence...

Pour la Ritaline[®], la proportion d'"off label use" augmente : 76,3 cas par million de patients-année dans le PSUR 10 comparativement à 26,3 dans le PSUR 9 pour la population âgée de moins de 6 ans, et 181,4 cas par million de patients-année dans le PSUR 10 comparativement à 156,1 dans le PSUR 9 pour la population âgée de plus de 18 ans.

Toutes ces données sont en accord avec l'évolution de la prescription observée en France.

Interaction potentielle méthylphénidate et α_2 agonistes

Cette association est en cours d'étude car elle permettrait d'améliorer le traitement du THADA.

Les laboratoires ont soumis une revue sur ce risque potentiel à la demande de la FDA. Dans la base de données Novartis, 13 cas d'une possible interaction avec la clonidine sont colligés : 11 graves dont 5 décès (un cas de malformation cardiaque, un cas d'intoxication par fluoxétine associée, 3 cas de cause inexplicée).

Dans la base des laboratoires Janssen-Cilag, 79 cas associant méthylphénidate et clonidine sont répertoriés : 47 peu documentés, 32 cas graves avec des facteurs confondants (un décès par suicide chez un enfant de 10 ans traité par l'association).

Dans une publication récente, Kollins *et al* (2011) ³⁷ a étudié l'association clonidine retard et méthylphénidate chez 102 patients pendant 8 semaines. Un allongement de QT de 14 ms est observé chez les patients ayant l'association versus 1 ms sans clonidine associée.

En conclusion, la rubrique "interaction" va être modifiée et libellée : "Utilisation des agonistes α_2 centraux (clonidine) : La tolérance long terme du méthylphénidate avec la clonidine ou un autre agoniste α_2 central n'a pas été systématiquement évaluée".

Atteintes oculaires

Sur la période, 27 notifications de troubles oculaires ont été rapportés. A noter, trois cas d'hypertension intra-oculaire avec troubles visuels, l'évolution est inconnue. Aucun article dans la littérature n'a été mis en évidence.

Ce risque est à surveiller.

5.2. Rapport de l'étude sur l'utilisation du méthylphénidate en Europe (mise à jour 2011 sur les données 2008, 2009 et 2010) par IMS Health

Cette étude fait suite à l'article 31 (EMEA/H/A-31/886, annexe IV, EC décision du 27 mai 2009) afin de satisfaire à l'engagement des titulaires d'AMM de fournir toutes les données disponibles sur l'utilisation du méthylphénidate dans l'Union européenne sur une base annuelle d'examen. Elle est réalisée par Health Economics and Outcome Research, IMS Health à la demande des détenteurs d'AMM, Novartis Pharma AG, Janssen Pharmaceutica N.V., Shire Pharmaceuticals Group, Medice – Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG et Laboratorios Rubió SA.

L'objectif de cette étude est de fournir des données et informations sur la façon dont le méthylphénidate est prescrit dans les conditions de pratique médicale de routine, y compris dans son utilisation hors AMM.

Les variables étudiées sont l'âge, le sexe, le diagnostic associé à la prescription de méthylphénidate, la dose journalière moyenne prescrite ainsi que la spécialité médicale des prescripteurs.

Les pays sélectionnés pour l'étude sont des Etats membres de l'Union européenne, inclus dans les bases de données médicales de IMS Health ou possédant d'autres bases de données locales (publiques ou privées) qui peuvent fournir les informations requises pour l'analyse (âge, sexe, diagnostic et dose journalière prescrite).

Vingt deux pays de l'Union européenne sont inclus dans l'analyse : la République tchèque, l'Autriche, la Belgique, l'Espagne, la Finlande, la France, la Grèce, l'Allemagne, la Hongrie, l'Irlande, l'Italie, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la Slovaquie, l'Espagne, le Royaume-Uni, le Danemark, la Roumanie, la Suède, la Suisse et la Norvège.

Plus de 5 millions d'ordonnances de méthylphénidate ont été réalisées au cours de l'année 2010 dans les 22 pays. De ces 5 millions d'ordonnances, la majorité a été prescrite à des patients entre 6 et 18 ans (77,82%), en recul par rapport aux années précédentes. Le diagnostic le plus fréquent (74,44%) correspond aux "troubles hyperkinétiques" codés F90 dans le CIM-10.

La dose journalière prescrite varie entre 23,92 mg/jour et 36,65 mg/jour selon les pays analysés.

Tableau 24 : Etude d'utilisation de méthylphénidate en Europe de 2008 et 2010.

| | 2008 | 2009 | 2010 |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Estimation du nombre de prescription | 8 812 136 | 4 975 169 | 5 285 274 |
| Estimation du pourcentage de prescriptions entre 6 et 18 ans | 87,55% | 82,86% | 77,82% |
| Diagnostic = F90 – troubles hyperkinétiques (%) | 82,88% | 78,21% | 74,44% |
| Dose moyenne quotidienne (mg/jour) | 28,14 | 29,14 | 29,30 |

La France présente le plus faible pourcentage de prescriptions dans le cadre de l'indication "troubles hyperkinétiques" F90 soit 53,66% en 2010 (59,85% en 2009 et 56,40% en 2008).

Les résultats sont surprenants avec une baisse de 44% entre 2008 et 2009. Ces données sont obtenues à partir d'un échantillon dit "représentatif", mais les modalités de recueil sont différentes en fonction des pays. En théorie, ces données représentent des prescriptions dans 22 pays européens, cependant, les pays suivants ne sont pas inclus dans l'analyse (Grèce, Hongrie, Slovaquie, Danemark et Pologne).

Tableau 25 : Diagnostics des prescriptions de méthylphénidate en France en 2008 et 2009.

| Diagnostic | 2008 | 2009 | 2010 | 2008 vs. 2009 | 2009 vs. 2010 |
|--|--------|--------|--------|---------------|---------------|
| F90 Troubles hyperkinétiques | 56,40% | 59,85% | 53,66% | 3,45 | -6,19 |
| F98 Autres troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence | 15,22% | 12,20% | 14,69% | -3,03 | 2,49 |
| F69 Trouble de la personnalité et du comportement chez l'adulte, sans précision | 0,00% | 1,73% | 5,57% | 1,73 | 3,85 |
| R45 Symptômes et signes relatifs à l'humeur | 0,00% | 0,00% | 5,01% | 0,00 | 5,01 |
| F60 Troubles spécifiques de la personnalité | 0,00% | 2,67% | 4,75% | 2,67 | 2,08 |
| G47 Troubles du sommeil | 4,20% | 0,00% | 0,00% | -4 ,20 | 0,00 |
| Autres | 24,17% | 23,56% | 16,33% | -0,62 | -7,23 |

Les données françaises sont extrapolées à partir de 58 prescriptions pour l'année 2010. Cependant, déjà sur ce faible échantillonnage, le plus jeune patient a 3 ans et le plus âgé 64 ans, faisant suspecter des utilisations hors AMM. Sur cet échantillon, en 2010, 7,73% des prescriptions sont réalisées chez l'enfant de moins de 6 ans, 0% les années antérieures. Malgré une indication dans la narcolepsie pour la forme Ritaline® 10 mg, le pourcentage d'indication pour "troubles du sommeil est de 0% en France. Les prescriptions hospitalières ne sont pas prises en compte, les prescriptions des spécialistes (pédiatres, neurologues, psychiatres) sont peu recueillies.

Les données de cette étude, en particulier pour la France, ne sont pas représentatives de la réalité. L'étude réalisée à partir de la base de données de l'Echantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) permet une meilleure évaluation des prescriptions en France et de leurs dérives.

6. Mesures prises depuis la Commission Nationale du 22 novembre 2011

Le 22 novembre 2011, la Commission Nationale de pharmacovigilance s'est prononcée à l'unanimité en faveur de :

- la poursuite du suivi national du méthylphénidate, avec un nouveau point dans un an,
- la diffusion par les laboratoires d'une information, approuvée par l'ANSM, à destination des familles et des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) afin de rappeler les conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation du méthylphénidate, ainsi que les effets indésirables et les recommandations de surveillance de ses effets indésirables,
- l'étude, par l'ANSM, des modalités disponibles en France pour renforcer le respect des conditions de prescription et de délivrance (ex. : conseil de l'Ordre des pharmaciens, Ordre des médecins, sociétés savantes, Agences régionales de Santé...), et la nécessité d'attirer l'attention de la Caisse d'Assurance Maladie, afin qu'elle mette en place un suivi des dérives d'utilisation du méthylphénidate,
- la requête auprès des laboratoires, dans le cadre du suivi national, de fournir des données pharmacologiques, notamment sur l'affinité du méthylphénidate pour

certaines récepteurs et en particulier le récepteur 5HT_{2B}, en raison d'un risque cardiovasculaire potentiel,

- de contribuer à appuyer la demande européenne d'une étude pour évaluer les effets long-terme du méthylphénidate, en complément des études déjà menées dans le cadre du plan de gestion des risques européen.

Par un courrier en date du 02 février 2012, l'AFSSAPS a demandé aux laboratoires un rapport sur les données pharmacologiques de l'affinité du méthylphénidate aux récepteurs 5HT_{2B}.

Les laboratoires ont transmis un rapport le 10 avril 2012. Ce rapport ne contient qu'une revue de la littérature, aucune donnée interne expérimentale n'est disponible pour les 3 laboratoires. Ces données sont pauvres, anciennes. Les études « in vitro » mettent en évidence une affinité du méthylphénidate pour le récepteur 5HT_{2B}¹³. L'affinité est démontrée mais les effets pharmacologiques sont à préciser : agoniste, antagoniste ? L'activité du méthylphénidate ne peut être exclue, aussi des études pharmacologiques complémentaires sont nécessaires.

Nous demandons que les laboratoires pharmaceutiques commercialisant le méthylphénidate réalisent les études pharmacologiques nécessaires pour connaître l'activité précise du méthylphénidate sur les récepteurs 5HT_{2B}.

En mai 2012, suite à un mail de l'ANSM au Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire Sévère (Hôpital Bicêtre), ce dernier a adressé un courrier aux différents centres de compétences afin de recenser les cas d'HTAP chez des patients recevant ou ayant reçu un traitement par méthylphénidate.

Le 25 septembre 2012, l'ANSM, par un communiqué de presse sur son site, a rappelé les conditions de prescription, de délivrance et de surveillance et mis en ligne une lettre aux professionnels de santé. Les laboratoires, commercialisant les médicaments contenant du méthylphénidate, ont adressé une lettre d'information rappelant ces règles aux médecins prescripteurs (psychiatres, neurologues, pédiatres, généralistes) et aux pharmaciens.

7. Discussion

Le chlorhydrate de méthylphénidate [acétate de dl-threo-méthyl-2-phényl-2-[1-piperidyl]] dérivé de la pipéridine est structurellement semblable à l'amphétamine,

augmente la neurotransmission dopaminergique, en particulier au niveau striatal et frontal, en inhibant les transporteurs de la dopamine pré-synaptique.

En bloquant la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau du neurone présynaptique, il augmente la libération de ces mono-amines au niveau de l'espace synaptique. Il agit par blocage du transporteur de la dopamine (DAT), la dopamine étant un élément clef neuromodulateur de l'attention, de la fonction motrice et de la mémoire. De ce fait, la concentration synaptique de dopamine est augmentée en bloquant la recapture du transporteur de la dopamine ¹⁶. Diverses études *in vitro* ont pour but de préciser les affinités individuelles du méthylphénidate pour les différents sites des transporteurs des mono-amines. Le d-énantiomère aurait également une affinité pour les récepteurs 5-hydroxytryptamine (sérotonine) 1A et 2B (5-HT_{1A} et 5-HT_{2B}) mais la détermination de l'effet pharmacologique spécifique de cette affinité nécessite des études complémentaires.

Le méthylphénidate agirait également en inversant les effets de la scopolamine, antagoniste de l'acétylcholine muscarinique et de la mécamylamine, antagoniste nicotinique de l'acétylcholine ^{17, 18}.

Du fait des propriétés pharmacochimiques du méthylphénidate, un suivi axé sur les troubles cardiovasculaires chez les patients sous méthylphénidate est effectué de façon plus particulière depuis 2004 par les différents systèmes de vigilance internationaux.

L'agence européenne a émis des recommandations dans la prise en charge des patients devant être ou déjà traités par méthylphénidate avec la recherche d'anomalies de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque. Les antécédents familiaux doivent être recherchés. Un avis cardiologique est nécessaire devant une anomalie.

Pendant le traitement, la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées.

Ces recommandations ont fait l'objet d'un point d'information en janvier 2009.

7.1. Données récentes de la littérature

Habel *et al* (2011) ³⁸, sur une cohorte rétrospective d'adultes de 25 à 64 ans (n= 806 182) n'ont pas mis en évidence de risque cardiovasculaire par rapport à une population témoin.

Dans la revue *Pediatrics*, Schelleman *et al* ³⁹ observent que le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire est plus faible chez les enfants traités pour un THADA que chez les non traités (n= 241 417 enfants).

Dans un article, Schelleman *et al* (2012) ⁴⁰ ont étudié le risque cardiovasculaire à partir d'une cohorte d'adultes de 43 999 nouveaux utilisateurs. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'association avec la survenue de troubles cérébrovasculaires, d'infarctus du myocarde. Cependant, cette étude met en évidence un risque d'arythmie ventriculaire ou de mort subite de 1,8, et un risque de décès, toutes causes confondues de 1,7 avec le méthylphénidate. Un des biais majeur de cette étude est la méconnaissance de l'indication traitement.

Winterstein *et al* (2012) ⁴¹ ont suivi une cohorte de 1 219 847 enfants actuellement diagnostiqués comme présentant un THADA. La moyenne du suivi est de 1,9 an. Cette étude, sur une courte durée, n'a pas mis en évidence de risque cardiovasculaire avec les psychostimulants, dont le méthylphénidate.

Olfson *et al* (2012) ⁴² confirment l'absence de mise en évidence d'un risque cardiovasculaire du méthylphénidate.

La méta-analyse de Mick *et al* (2012) ⁴³ met en évidence une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique. Les auteurs concluent à la nécessité d'un suivi long terme nécessaire pour évaluer le risque de la morbidité. Cette augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle est confirmée par des études récentes ⁴⁴.

L'ensemble de ces études comportent des biais méthodologiques. La majorité des études réalisées sont rassurantes, à l'exception des études de Gould ⁴⁵ et de Schelleman ⁴⁰ chez l'adulte.

7.2. Valvulopathies

Concernant les valvulopathies, les études *in vitro* ont mis en évidence une affinité du méthylphénidate pour le récepteur 5 HT₂B ¹³. L'activation de ces récepteurs est proposée comme hypothèse dans les atteintes cardiaques et en particulier les valvulopathies. L'affinité est démontrée mais les effets pharmacologiques sont à préciser. Des études pharmacologiques complémentaires sont nécessaires pour connaître si l'affinité du méthylphénidate sur le récepteur 5HT₂B possède une activité agoniste ou antagoniste.

Suite à la Commission Nationale de novembre 2011, les laboratoires ont été interrogés sur les études pharmacologiques réalisées pour étudier l'activité du méthylphénidate

sur les récepteurs 5HT_{2B}. En dehors des publications disponibles, les laboratoires commercialisant le méthylphénidate n'ont pas réalisé d'autres études pharmacologiques. L'activité sur les récepteurs 5HT_{2B} doit être explorée, cet effet indésirable potentiel particulièrement surveillé.

Données de la BNPV

Au 1^{er} octobre 2012, 3 cas de "valvulopathies" sont présents dans la BNPV française :

Données des laboratoires

L'ensemble de ces données ont été présentées lors de la Commission Nationale du 22 novembre 2011.

Au 14 juin 2011, les laboratoires Janssen-Cilag nous ont transmis 7 notifications spontanées (cf. *Rapport de la commission nationale pharmacovigilance du 22 novembre 2011*). Ces observations rapportent des insuffisances valvulaires, associées à d'autres pathologies cardiaques, 4 cas chez des adultes (hors AMM) dont un présentant un infarctus du myocarde et un deuxième avec cardiomyopathie associée. Les autres notifications sont moins documentées.

Chez les enfants, un bilan cardiaque réalisé au décours d'un bilan étiologique de malaise met en évidence un prolapsus mitral et une insuffisance mitrale asymptomatique :

- patiente de 14 ans traitée par méthylphénidate pour un THADA sur une durée d'1 mois, 4 mois avant la découverte de la pathologie.
- garçon de 13 ans traité par méthylphénidate pour un THADA lors d'un bilan de céphalées : "fuite valvulaire" sans autre précision. La notification est non médicalement confirmée.
- garçon de 11 ans traité pendant 2 ans par méthylphénidate pour des troubles bipolaires et THADA également sous rispéridone et valproate de sodium présente 2 ans après la prise de méthylphénidate une "valve cardiaque calcifiée" et une dilatation aortique, mises en évidence après découverte d'un murmure auscultatoire cardiaque.

Le 20 juin 2011, les laboratoires Novartis nous ont transmis 6 cas de valvulopathies (aucun cas français, 3 cas chez l'adulte et 3 cas chez l'enfant) dont un cas de mort subite chez un enfant de 13 ans atteint de multiples anomalies cardiaques rapporté en 1994, 2 cas associés à d'autres atteintes cardiaques, un cas de surdosage à 700 mg avec le diagnostic d'insuffisance valvulaire aortique lors de l'hospitalisation.

Données de la littérature

Nos recherches ne nous ont pas permis de retrouver de cas publié de valvulopathie sous méthylphénidate.

7.3. Hypertension artérielle pulmonaire

Données de la BNPV

Au 1^{er} octobre 2012, deux cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sont décrits :

Données des laboratoires

Dans les données des laboratoires Novartis, nous avons identifié 6 cas d'hypertension artérielle pulmonaire (aucun cas français).

- enfant de 10 ans : signes cliniques apparus a priori avant la mise sous traitement par méthylphénidate,
- homme de 30 ans : toxicomanie, injection intraveineuse de méthylphénidate et d'amphétamines,
- homme de 19 ans : découverte d'une HTAP au cours d'une défaillance multiviscérale, traitements associés non documentés,
- femme de 54 ans avec des antécédents de silicose, injection intraveineuse de méthylphénidate,
- enfant de 16 ans, présentant une anomalie congénitale cardiaque,
- enfant de 14 ans, autres pathologies cardiovasculaires associées, ainsi que d'autres traitements,
- enfant de 7 ans présentant une HTAP primitive.

Données de la littérature

En 1972, Lewman ⁴⁶ publie un cas de décès chez un patient de 30 ans, toxicomane prenant des barbituriques, des amphétaminiques, du LSD et de la marijuana depuis 7 ans. Sous méthadone, le patient s'injecte par voie veineuse le méthylphénidate

(Ritaline[®]), 5 comprimés par jour pendant 7 mois. Le patient développe une HTAP (granulomatose pulmonaire importante à l'autopsie) et décède.

Karaman *et al*⁴⁷ décrivent la survenue d'une HTAP chez un adolescent de 15 ans avec la survenue de signes cliniques 4 jours après le début du traitement. Le reproche majeur de cette publication est l'absence d'exploration hémodynamique qui reste le seul examen susceptible de confirmer ou non une HTAP⁴⁸. Celle-ci est définie par une pression artérielle pulmonaire systolique supérieure à 25 millimètres de mercure (mmHg) au repos au cathétérisme cardiaque droit. L'échographie cardiaque ne donne qu'une estimation de la pression artérielle pulmonaire à partir de la mesure du flux d'insuffisance tricuspidiennne (en cm/sec) et de l'estimation de la pression de l'oreillette droite à partir des variations de diamètre de la veine cave inférieure. Ce calcul par échographie cardiaque est dépendant de l'opérateur et du type de matériel d'échographie utilisé. Cette technique est peu reproductible et source de variation. Si l'élévation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique supérieure à 25 mm de mercure est confirmée au cathétérisme cardiaque droit, l'HTAP au sens pré-capillaire, c'est à dire de maladie de la paroi vasculaire, n'est pas forcément confirmée. En effet, la mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ou pression capillaire pulmonaire donne le siège pré (PAPO < 15 mmHg) ou post-capillaire (PAPO > 15 mmHg) ce qui signifie, dans ce cas, qu'il s'agit d'une maladie du cœur gauche avec retentissement droit par élévation "passive" de la PAP. Cette maladie du cœur gauche peut également avoir été non évaluée par l'examen échocardiographique. Des données échocardiographiques fondamentales ne sont pas mentionnées dans l'article : augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche (PRVG), fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), existence ou non des valvulopathies. La mesure du temps d'accélération pulmonaire n'est pas mentionnée alors qu'elle est un bon élément d'orientation vers une HTAP (abaissé, il a une valeur prédictive proche de 100%). Le diagnostic retenu par les auteurs est peut-être trop hâtif. Les conséquences en termes de pronostic, de prise en charge, de coût de traitement sont complètement différentes à ce jour et un diagnostic abusif peut avoir des conséquences délétères majeures.

7.4. Cardiomyopathie hypertrophique

Classiquement, le méthylphénidate est classé dans les molécules susceptibles d'entraîner des cardiomyopathies^{49, 50}.

L'article de Schelleman ⁴⁰ publié en 2012 relativise ce risque mais les patients n'ont été suivis que 60 jours, données inverses avec de fortes doses de méthylphénidate, conflits d'intérêt non négligeables.

Données de la BNPV

Aucun cas n'est présent dans la BNPV française à ce jour.

Données des laboratoires

Données internationales issues de la base des laboratoires Novartis avec le code MedDRA « Cardiomyopathie »

- homme de 21 ans traité par Ritaline[®] pendant 1 an (2003-2004). Diagnostic d'une cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque en 2005.
- sexe masculin, cardiomyopathie. Cas non documenté.
- garçon de 12 ans, prise de Ritaline[®] pendant 1 an. Mort subite. Autopsie : diagnostic d'une cardiomyopathie dilatée.
- fille de 9 ans Notification d'une cardiomyopathie après avoir reçu de la Ritaline[®] (sans autre information).
- garçon de 12 ans. Notification d'une cardiomyopathie après traitement par Ritaline[®] (pas d'autre information).
- . Age et sexe non précisés. Patient traité par Ritaline[®] 25 mg x 3/j. Diagnostic d'une cardiopathie. Cas non documenté.
- homme de 44 ans. Notification patient, confirmée médicalement. Cardiomyopathie dilatée confirmée par échocardiographie, compliquée 6 mois plus tard d'une arythmie ventriculaire avec ischémie cérébrale. Une coronarographie réalisée 6 mois avant l'épisode de fibrillation ventriculaire était sans particularité. Une étiologie alcoolique et/ou cardiomyopathie post infarctus est évoquée.

Données internationales issues de la base des laboratoires Janssen-Cilag avec le code MedDRA "Cardiomyopathie"

- femme de 30 ans traitée par Concerta[®] LP d'août 2004 à avril 2005. Hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Une biopsie met en évidence une myocardiopathie. Autres traitements associés : venlafaxine, melperone.

- enfant de 14 ans . Cardiomyopathie congestive, arythmie, hypertension artérielle. Dates de traitement non précisées. Selon le médecin, non traité par méthylphénidate.
- enfant de 16 ans traité depuis 1 an par méthylphénidate, douleurs thoraciques. Echocardiographie : dilatation ventriculaire gauche.
- homme d'âge non précisé . Notification patient. Traité par Concerta® LP 54 mg pour TADHA. A présenté une perte de connaissance, une fibrillation auriculaire, une insuffisance cardiaque congestive. Rechallenge négatif.
- enfant de 16 ans . Après 9 ans de traitement, augmentation fréquence cardiaque. Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Arrêt du traitement par Concerta® LP. Non rétabli.
- homme de 39 ans . Décès par arrêt cardiaque. Antécédents de toxicomanie à l'amphétamine. Traité depuis 1 mois par méthylphénidate forme retard. Arrêt cardiaque, récupération mais décès une semaine plus tard. Autopsie : lésions cérébrales suite à une anoxie, cardiomyopathie "possible". Selon les cliniciens, effet non lié à la prise de méthylphénidate.
- homme de 24 ans Hospitalisation pour dyspnée, cyanose. Diagnostic d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire, bloc de branche incomplet, cardiomyopathie. Evolution inconnue. Arrêt du méthylphénidate non documenté.
- homme d'âge non précisé . Insuffisance cardiaque sur cardiomyopathie sans autre information.
- homme de 23 ans . Antécédents familiaux d'HTA, insuffisance ventriculaire. Traité pour TADHA. Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire à 30-40%, régurgitation de la valve mitrale et tricuspide modérée, évolution inconnue. Traitement par méthylphénidate arrêté.

Données de la littérature

Plusieurs cas sont publiés et notifiés dans les bases de données des laboratoires.

⇒ *Dadfarmay S et al. Cardiovasc Toxicol 2009 ; 9 : 49-52* ⁵¹

Homme de 17 ans. Prise de Ritaline® depuis 4 ans, arrêtée pour douleurs thoraciques, palpitations. Prise de Concerta® en prise unique, associé à de la marijuana et à de l'alcool. Douleurs thoraciques. Hospitalisation, cardiomyopathie associée à une péricardite.

Ghanizadeh A. Cardiovas Toxicol 2009 ; 9 :105

[Commentaire sur le cas rapporté par Dadfarmay S et al]

⇒ Nymark TB et al. *Vasc Health Risk Manag* 2008 ;4 :477-479 ⁵²

Homme de 18 ans traité pour TADHA depuis un peu plus d'un an par méthylphénidate et quetiapine, obésité, présentant une insuffisance cardiaque aiguë avec hypokinésie du ventricule gauche et fraction d'éjection ventriculaire à 20-25%. Majoration des signes cliniques et de la défaillance cardiaque malgré le traitement adapté avec insuffisance hépatique et rénale. Recherche étiologique infectieuse, amyloïde, immunologique négative. La biopsie endomyocardique et la coronarographie ne sont pas contributives. La transplantation cardiaque est réfutée du fait de l'obésité. L'état s'améliore et se stabilise avec une FEV à 30-35% qui permet le retour à domicile.

Ghanizadeh A. *Vasc Health Risk Manag* 2008 ; 4 : 477-479

[Commentaire sur le cas rapporté par Nymark TB et al. Et suggère d'incriminer également la quetiapine à l'origine des syndromes métaboliques]

⇒ Tollofsrud C et al. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006 ; 126 :1338-1339 ⁵³

Homme de 17 ans. THADA et syndrome de Gilles de la Tourette pendant 10 ans. Cardiomyopathie congestive se compliquant d'une poussée d'insuffisance cardiaque au décours d'un épisode infectieux. Le diagnostic est confirmé par l'échocardiographie qui met en évidence une fraction d'éjection ventriculaire (FEV) à 15-20%, un ventricule gauche dilaté et une insuffisance mitrale secondaire. Son état s'aggrave avec complication par un accident vasculaire cérébral et le patient décède avant la possibilité d'une greffe cardiaque. L'examen anatomopathologique post mortem au microscope optique et électronique des tissus cardiaques ne montre aucun changement pathologique des structures tissulaires, aucun signe de myopathie mitochondriale ni aucun signe de myocardite.

⇒ Fischer VW, et al. *JAMA* 1977 ; 238 : 1497 ⁵⁴

Il s'agit d'une lettre. L'auteur rapporte une altération du myocarde ventriculaire gauche (biopsie) chez un sujet prenant du méthylphénidate depuis 4,5 ans. Le patient prend d'autres "drogues" susceptibles d'être responsable dont le nom n'est pas précisé.

En conclusion, les nouvelles recommandations du suivi de traitement par le méthylphénidate n'ont fait l'objet que d'un point d'information, en France, en janvier 2009. Un suivi clinique régulier cardiologique au moindre signe reste de rigueur. En

l'absence de consensus, devant la suspicion d'un risque cardiovasculaire, un ECG et une échographie devraient être envisagés avant la mise sous traitement.

Cependant, en pratique, les échographies cardiaques chez l'enfant doivent être réalisées et interprétées par des cardiopédiatres.

7.5. Toxicité à long terme

Le manque de données sur la toxicité à long terme du méthylphénidate est rappelé régulièrement lors des rapports d'évaluation du méthylphénidate (nationaux, européens) ainsi que dans le RCP.

Les études publiées présentent de nombreux biais méthodologiques, en particulier durée de traitement trop courte, nombreux perdus de vue, en pratique, pas de vraie étude observationnelle^{55 56 57}.

L'absence de données pharmacoépidémiologiques liées à un traitement à long terme du méthylphénidate concernant les risques cardiovasculaires, cérébrovasculaires, retentissement sur la croissance, cancérigènes ou autres risques à long terme est un problème soulevé depuis de nombreuses années.

Fredricksen *et al*⁵⁷ ont réalisé une méta-analyse des études "long terme" (8 études) avec un suivi d'au moins 6 mois, un maximum d'un an. La plus récente, Ginsberg *et al* (2012)⁵⁸ a été réalisée chez 50 détenus avec un suivi sur 52 semaines. Cette étude confirme l'augmentation de la fréquence cardiaque (+13,2/minutes) et l'augmentation de la pression artérielle (systolique + 21,5 mmHg, diastolique + 11 mmHg).

Une étude observationnelle long terme a été mise en place au niveau européen : étude ADDUCE (Attention Deficit Hyperactivity Drug Use Chronic Effects) financée par l'Union européenne. Cette étude a pour objectif d'évaluer les effets indésirables du méthylphénidate dans une population d'adultes et d'enfants. Cette étude comporte 3 axes : étude rétrospective de cohorte à partir de base de données, étude prospective de cohorte longitudinale sur 2 ans, une étude comparative en cross-over pour les patients exposés plus de 3 ans comparés à des patients non exposés, ajusté à l'âge.

L'équipe française participant est l'équipe du Professeur Falissard, Paris, Unité INSERM U669.

7.6. **Mort subite**

Le risque de survenue d'une mort subite chez l'enfant et l'adolescent est un événement rare, d'où la nécessité d'une étude avec une population large.

L'étude cas-témoins, réalisée par Gould *et al*⁴⁵ sur les données de mortalité 1985-1996 aux Etats-Unis chez les enfants de 7 à 19 ans, met en évidence une association entre la prise de psychostimulants et la mort subite de l'enfant et de l'adolescent avec un risque relatif de 7 mais fait cependant l'objet de critiques méthodologiques.

Les données de l'OMS sur la période 1999-2003 rapportent la survenue de 25 morts subites sous psychostimulants dont 8 avec le méthylphénidate (7 chez l'enfant, 1 chez l'adulte)⁵⁹.

Le 1^{er} novembre 2011, la FDA a publié une information destinée au public mettant en avant l'absence de relation entre l'utilisation de médicaments psychostimulants utilisés dans le traitement du THADA et l'apparition d'effets indésirables cardiovasculaires. L'étude de Cooper *et al* (2011)⁶⁰ a inclus 1 200 438 enfants et jeunes adultes de 2-24 ans traités correspondant à un suivi de 2 579 104 patients années, met en évidence un risque de 3,1 événements cardiovasculaires graves pour 100 000 patients-année. Les auteurs concluent à l'absence du risque cardiovasculaire sous traitement. La méthodologie utilisée ainsi que les conclusions de cette étude ne sont pas en accord avec l'étude de Gould *et al* en 2009 qui met en évidence une association entre la prise de psychostimulants et la mort subite de l'enfant et de l'adolescent⁴⁵ d'où le rappel de la FDA de s'en tenir strictement aux modalités de prescription.

Les interrogations et les mesures de surveillance restent donc de mise.

8. Conclusion

La réévaluation européenne a conclu à un bénéfice/risque positif dans les indications actuelles du méthylphénidate.

Compte tenu de l'existence de nombreuses questions sur la tolérance du méthylphénidate, ce bénéfice/risque doit être régulièrement réévalué au regard de la tolérance long terme (étude en cours), du risque cardiovasculaire (HTAP, valvulopathie), en particulier.

Un PGR européen est en cours, il s'appuie essentiellement sur les modifications de RCP qui ont été réalisées (renforcement du suivi des patients), un suivi des

prescriptions par les laboratoires (données IMS) et la mise en place d'un site internet d'information et de formation des professionnels de santé.

Nous considérons ce PGR comme insuffisant, l'information délivrée doit être proactive.

Les données de tolérance issues de la notification spontanée ne reflètent qu'une partie des effets indésirables du méthylphénidate.

Les modifications suivantes doivent être incluses dans le RCP :

Il faut réévaluer la fréquence de l'hyperhidrose encore classée comme rare dans le RCP. Les items "cyanose", "épistaxis", "bruxisme", "les troubles érectiles" doivent être mentionnés comme un risque identifié.

L'agressivité, risque reconnu, doit être surveillée et détaillée par les industriels dans les prochains PSUR.

L'utilisation chez l'adulte, de plus en plus banalisée, reste un souci majeur. Le RCP n'indique aucune limite d'âge supérieure pour l'utilisation du méthylphénidate dans le cadre du THADA. Cette pathologie chez l'adulte reste de diagnostic flou et l'utilisation du méthylphénidate encore moins codifiée. Chez l'adulte, le profil d'effet indésirable semble être différent de celui de l'enfant avec des risques accrus de mésusage, d'augmentation des doses, des risques cardiovasculaires ischémiques probables, des conduites de désinhibition. On constate une tendance des prescripteurs à sortir du cadre de l'AMM. Son utilisation pour les femmes de plus de 18 ans majore le risque d'exposition au cours de la grossesse d'autant que le risque de *spina bifida* chez les enfants ayant été exposés *intra utero* n'est toujours pas connu.

Afin de clarifier l'utilisation du méthylphénidate, les laboratoires doivent déposer une demande d'AMM pour le THADA chez l'adulte permettant ainsi une évaluation indépendante des données existantes.

L'utilisation actuelle, hors AMM, se fait dans le but de diminuer la sensation de fatigue, d'améliorer les capacités attentionnelles...

Les études sur les mécanismes d'action pharmacologique du méthylphénidate doivent être réalisées notamment sur les récepteurs 5HT_{2B} puisque la question du risque de survenue d'une valvulopathie, d'une HTAP n'est pas élucidée. Vu la gravité de ces risques et la prescription chez l'enfant, ces questions ne peuvent rester sans réponse. Des études prospectives doivent être réalisées.

En l'absence de consensus, devant la suspicion d'un risque cardiovasculaire, un ECG et une échographie doivent être envisagés avant la mise sous traitement et au cours de

celui-ci. L'échographie cardiaque chez l'enfant devrait être effectuée par un cardiologue spécialiste ayant l'habitude de pratiquer cet examen à cet âge, soit un cardiopédiatre.

L'étude réalisée sur les données EGB confirme les données de la notification spontanée à savoir l'importance de l'utilisation hors AMM (30 à 40%) malgré les conditions restrictives de prescription et de délivrance. Cette étude met en évidence une prescription en progression chez des sujets âgés de 35 à 45 ans, l'apparition d'une prescription chez les enfants de moins de 6 ans, un nombre important de prescription unique (30%).

L'ANSM et les laboratoires ont rappelé fin septembre les modalités de prescription et de délivrance, ce rappel risque d'avoir un effet temporaire, comme nous l'avons déjà observé suite aux règles restrictives mises en place en 2008.

Les autorités sanitaires ainsi que les organismes de remboursement devraient s'impliquer davantage dans l'application des conditions de prescription.

En pratique, nous demandons la poursuite du suivi national, la mise en place d'études prospectives, l'émission de recommandations de bon usage et une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du méthylphénidate.

9. Bibliographie

1. First MB, Frances A, Pincus H. Attention-deficit and disruptive behaviour disorders. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Association AP, ed. Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders, DSM IV. 4th edition ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994: 78-94.
2. Hyperkinetic disorders. In: (WHO) WHO, ed. International Classification of Mental and Behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO Library Cataloguing; 1992: 262-6.
3. Andrews G, Slade T, Peters L. Classification in psychiatry: ICD-10 versus DSM-IV. *Br J Psychiatry* 1999; **174**: 3-5.
4. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; **366**(9481): 237-48.
5. Lee SI, Schachar RJ, Chen SX, et al. Predictive validity of DSM-IV and ICD-10 criteria for ADHD and hyperkinetic disorder. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2008; **49**(1): 70-8.
6. Lahey BB, Pelham WE, Chronis A, et al. Predictive validity of ICD-10 hyperkinetic disorder relative to DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder among younger children. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2006; **47**(5): 472-9.
7. HAS. Commission de transparence de Quasym[®] 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/quasym - ct-7544.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/quasym_-_ct-7544.pdf) (accessed 26 mai 2011).
8. Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Features Among Children in France. *J Atten Disord* 2010.
9. FDA. Drug Details - Daytrana*. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (accessed 16 juin 2011).
10. FDA. Daytrana (methylphenidate) transdermal system - Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – December 2009. 2009. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm195738.htm> (accessed 16 juin 2011).
11. Robinson DM, Keating GM. Dexmethylphenidate extended release: in attention-deficit hyperactivity disorder. *Drugs* 2006; **66**(5): 661-8; discussion 9-70.
12. Markowitz JS, Patrick KS. Differential pharmacokinetics and pharmacodynamics of methylphenidate enantiomers: does chirality matter? *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**(3 Suppl 2): S54-61.

13. Markowitz JS, DeVane CL, Pestreich LK, Patrick KS, Muniz R. A comprehensive in vitro screening of d-, l-, and dl-threo-methylphenidate: an exploratory study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; **16**(6): 687-98.
14. Keating GM, McClellan K, Jarvis B. Methylphenidate (OROS formulation). *CNS Drugs* 2001; **15**(6): 495-500; discussion 1-3.
15. Klein-Schwartz W. Abuse and toxicity of methylphenidate. *Current opinion in pediatrics* 2002; **14**(2): 219-23.
16. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Ding YS, Gatley SJ. Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; **12**(6): 557-66.
17. Rezvani AH, Kholdebarin E, Cauley MC, Dawson E, Levin ED. Attenuation of pharmacologically-induced attentional impairment by methylphenidate in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2009; **92**(1): 141-6.
18. Levin ED, Bushnell PJ, Rezvani AH. Attention-modulating effects of cognitive enhancers. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2011.
19. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - Ritaline* LP 20 mg. 25 mai 2012. <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64348400&typedoc=R&ref=R0200006.htm> (accessed 25 juin 2012).
20. Chambry J, Billard C, Guinard M, et al. [Attention deficit disorder: multidisciplinary observational study over 1 year]. *Encephale* 2011; **37**(3): 180-90.
21. Frauger E, Pauly V, Natali F, et al. Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse and diversion in two French administrative areas using a proxy of deviant behaviour determined from a reimbursement database: main trends from 2005 to 2008. *CNS Drugs* 2011; **25**(5): 415-24.
22. Knellwolf AL, Deligne J, Chiarotti F, et al. Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; **64**(3): 311-7.
23. Wigal S, Swanson JM, Feifel D, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of dexamethylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; **43**(11): 1406-14.
24. Harty SC, Miller CJ, Newcorn JH, Halperin JM. Adolescents with childhood ADHD and comorbid disruptive behavior disorders: aggression, anger, and hostility. *Child Psychiatry Hum Dev* 2009; **40**(1): 85-97.
25. Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using Vigibase. *Drug Saf* 2011; **34**(5): 415-28.
26. Gau SSF, Chiang HL. Sleep problems and disorders among adolescents with persistent and subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorders. *Sleep* 2009; **32**(5): 671-9.

27. Golub M, Costa L, Crofton K, et al. NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of methylphenidate. *Birth defects research* 2005; **74**(4): 300-81.
28. Mattison DR, Plant TM, Lin HM, et al. Pubertal delay in male nonhuman primates (*Macaca mulatta*) treated with methylphenidate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; **108**(39): 16301-6.
29. Cakin MN, Yildiz O, Sismanlar SG, Karakaya I, Agaoglu B. Priapism associated with methylphenidate: a case report. *The Turkish journal of pediatrics* 2010; **52**(4): 430-4.
30. Coskun M, Zoroglu S. A report of two cases of sexual side effects with OROS methylphenidate. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009; **19**(4): 477-9.
31. Oosterhuis I, Heijting LW, Van Puijenbroek EP. Spontaneous ejaculation with the use of ADHD drugs. *Drug Saf* 2009; **32**(10): 409.
32. Schwartz RH, Rushton HG. Stuttering priapism associated with withdrawal from sustained-release methylphenidate. *J Pediatr* 2004; **144**(5): 675-6.
33. Bartlik BD, Kaplan P, Kaplan HS. Psychostimulants apparently reverse sexual dysfunction secondary to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Marital Ther* 1995; **21**: 264-71.
34. Husar M, Zerhau P. [Priapism in childhood--case report of 14-year-old boy]. *Rozhl Chir* 2006; **85**(7): 329-30.
35. Ishisaka DY. Exogenous surfactant use in neonates. *Ann Pharmacother* 1996; **30**(4): 389-98.
36. Hackett LP, Kristensen JH, Hale TW, Paterson R, Ilett KF. Methylphenidate and breast-feeding. *Ann Pharmacother* 2006; **40**(10): 1890-1.
37. Kollins SH, Jain R, Brams M, et al. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics* 2011; **127**(6): e1406-13.
38. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *Jama* 2011; **306**(24): 2673-83.
39. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics* 2011; **127**(6): 1102-10.
40. Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, et al. Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *Am J Psychiatry* 2012; **169**(2): 178-85.
41. Winterstein AG, Gerhard T, Kubilis P, et al. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. *BMJ* 2012; **345**: e4627.
42. Olfson M, Huang C, Gerhard T, et al. Stimulants and Cardiovascular Events in Youth With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2012; **51**(2): 147-56.

43. Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012.
44. Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM, et al. Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 2012; **169**(2): 167-77.
45. Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. *The American journal of psychiatry* 2009; **166**(9): 992-1001.
46. Lewman LV. Fatal pulmonary hypertension from intravenous injection of methylphenidate (Ritalin) tablets. *Human pathology* 1972; **3**(1): 67-70.
47. Karaman MG, Atalay F, Tufan AE, Erdogan A. Pulmonary arterial hypertension in an adolescent treated with methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; **20**(3): 229-31.
48. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, February 2008, Dana Point, California, USA. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**(1 Suppl): S1-117.
49. Figueredo VM. Chemical cardiomyopathies: the negative effects of medications and nonprescribed drugs on the heart. *The American journal of medicine* 2011; **124**(6): 480-8.
50. Henderson TA, Fischer VW. Effects of methylphenidate (Ritalin) on mammalian myocardial ultrastructure. *The American journal of cardiovascular pathology* 1995; **5**(1): 68-78.
51. Dadfarmay S, Dixon J. A case of acute cardiomyopathy and pericarditis associated with methylphenidate. *Cardiovascular toxicology* 2009; **9**(1): 49-52.
52. Nymark TB, Hovland A, Bjornstad H, Nielsen EW. A young man with acute dilated cardiomyopathy associated with methylphenidate. *Vasc Health Risk Manag* 2008; **4**(2): 477-9.
53. Tollofsrud C, Hoel T. [A young man with acute dilated cardiomyopathy]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; **126**(10): 1338-9.
54. Fischer VW, Baner H. Cardiomyopathic Findings Associated With Methylphenidate. *The journal of the American Medical Association* 1977; **238**(4): 1497.
55. Molina BSG, 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. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2009; **48**(5): 484-500.
56. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003; **111**(1): 179-85.
57. Fredriksen M, Halmoy A, Faraone SV, Haavik J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: A review of controlled and naturalistic studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012.

58. Ginsberg Y, Lindefors N. Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. *Br J Psychiatry* 2012; **200**(1): 68-73.
59. Wilens TE, Prince JB, Spencer TJ, Biederman J. Stimulants and sudden death: what is a physician to do? *Pediatrics* 2006; **118**(3): 1215-9.
60. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults. *The New England journal of medicine* 2011.

10. Table des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Structure moléculaire du d méthylphénidate..... | 16 |
| Figure 2 : Structure moléculaire de l'amphétamine..... | 16 |
| Figure 3 : Evolution du nombre de notifications avec méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011..... | 41 |
| Figure 4 : Comparaison du nombre d'adultes et d'enfants, selon leur sexe, sous méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011..... | 42 |
| Figure 5 : Gravité des effets indésirables avec méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011..... | 42 |
| Figure 6 : Evolution du nombre de notifications hors AMM concernant le méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011..... | 43 |
| Figure 7 : Comparaison du nombre de notification hors AMM avec méthylphénidate dans la BNPV française depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011..... | 44 |
| Figure 8 : Répartition des effets indésirables notifiés sous méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011..... | 45 |
| Figure 9 : Pourcentage d'effets indésirables par "SOC" sous méthylphénidate, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011..... | 50 |
| Figure 10 : Pourcentage d'effets indésirables par "SOC" sous Concerta® LP, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011..... | 50 |
| Figure 11 : Pourcentage d'effets indésirables par "SOC" sous Ritaline® et Ritaline® LP, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011..... | 51 |
| Figure 12 : Pourcentage d'effets indésirables par "SOC" sous Quasym® LP, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011..... | 52 |
| Figure 13 : Nombre de boîtes de méthylphénidate vendues en France de 2005 à 2011 (informations détenteurs AMM)..... | 53 |
| Figure 14 : Nombre de traitement annuel de méthylphénidate en France sur une base de 30 mg/24h en France de 2005 à 2011 (Informations détenteurs AMM)..... | 54 |

| | |
|--|----|
| Figure 15 : Estimation de traitement annuel de méthylphénidate en France sur une base de 30 mg/24h de 2005 à 2011 (Informations détenteurs AMM)..... | 54 |
| Figure 16 : Comparatif des ventes à l'hôpital en en ville de méthylphénidate en France de 2005 à 2011..... | 54 |
| Figure 17 : Effectifs, prévalence et incidence des patients de l'EGB traités par méthylphénidate entre 2005 et 2011..... | 60 |
| Figure 18: Répartition des utilisateurs prévalents de MPH par catégories d'âge entre 2005 et 2011 en France..... | 61 |
| Figure 19 : Détail de la répartition des utilisateurs prévalents de MPH de moins de 6 ans et de plus de 18 ans entre 2005 et 2011 en France | 61 |
| Figure 20 : Spécialités à base de méthylphénidate remboursées sur au moins une dispensation dans l'année par patient..... | 63 |
| Figure 21 : Remboursements cumulés par mois entre 2005 et 2010 (patients incidents suivis 365 jours pour chaque année d'étude) | 65 |

11. Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Données administratives du méthylphénidate (1). | 11 |
| Tableau 2 : Données administratives du méthylphénidate (2). | 12 |
| Tableau 3 : Données administratives du méthylphénidate (3). | 13 |
| Tableau 4 : Nombre de cas graves et non graves dans la BNPV avec méthylphénidate en 2011..... | 19 |
| Tableau 5 : Nombre d'effets indésirables notifiés avec Ritaline [®] et Ritaline [®] LP en 2011 dans la base de pharmacovigilance des laboratoires Novartis. | 30 |
| Tableau 6 : Nombre d'effets indésirables notifiés pour Concerta [®] LP en 2011 dans la base de pharmacovigilance des laboratoires Janssen-Cilag France. | 34 |
| Tableau 7 : Nombre d'effets indésirables notifiés pour Quasym [®] LP en 2011 dans la base de pharmacovigilance des laboratoires Shire. | 36 |
| Tableau 8 : Nombre d'effets indésirables notifiés pour méthylphénidate en 2011 dans la BNPV et les bases de pharmacovigilance des laboratoires en 2011..... | 39 |
| Tableau 9 : Nombre de notifications avec méthylphénidate depuis sa commercialisation au 31 décembre 2010 dans la BNPV..... | 40 |
| Tableau 10 : Répartition selon l'âge des patients ayant présenté un effet indésirable avec méthylphénidate notifié dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31 décembre 2011..... | 43 |
| Tableau 11 : Cumulatif du nombre d'effets indésirables par produit contenant méthylphénidate, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011..... | 47 |
| Tableau 12 : Nombre d'effets indésirables par "SOC" sous méthylphénidate, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011 (1)..... | 48 |
| Tableau 13 : Nombre d'effets indésirables par "SOC" sous méthylphénidate, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011 (2)..... | 48 |
| Tableau 14 : Nombre d'effets indésirables par "SOC" sous méthylphénidate, en France, depuis sa commercialisation dans la BNPV et dans les bases de données des laboratoires au 31 décembre 2011 (3)..... | 49 |
| Tableau 15 : Chiffres de vente du méthylphénidate en France de 2005 à 2011..... | 53 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 16 : Effectifs et estimation de la prévalence et incidence des patients traités par méthylphénidate (MPH) de 2005 à 2011 : données EGB et extrapolation à la population générale | 67 |
| Tableau 17 : Caractéristiques sociodémographiques et localisation géographique des patients ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate (MPH) entre 2005 et 2011 | 68 |
| Tableau 18 : Détail de la localisation géographique par région des patients ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate (MPH) entre 2005 et 2011..... | 69 |
| Tableau 19 : Caractéristiques des patients ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate (MPH) en termes de traitement par MPH entre 2005 et 2011 | 70 |
| Tableau 20 : Caractéristiques des patients incidents débutant un traitement par méthylphénidate (MPH) entre 2005 et 2011 et suivis 365 jours pour chaque année d'étude..... | 71 |
| Tableau 21 : Spécialité du prescripteur initial des patients débutant un traitement par méthylphénidate (MPH) entre 2005 et 2011 | 72 |
| Tableau 22 : Caractérisation de l'utilisation hors AMM du méthylphénidate (MPH) chez les patients incidents entre 2005 et 2011 suivis 365 jours..... | 73 |
| Tableau 23 : Répartition par SOC des effets indésirables sous méthylphénidate dans la base de données des laboratoires..... | 78 |
| Tableau 24 : Etude d'utilisation de méthylphénidate en Europe de 2008 et 2010..... | 88 |
| Tableau 25 : Diagnostics des prescriptions de méthylphénidate en France en 2008 et 2009..... | 88 |
| Tableau 26 : Détail des affections psychiatriques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011. | 134 |
| Tableau 27 : Nombre d'affections psychiatriques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011. | 135 |
| Tableau 28 : Détail des affections du système nerveux sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011..... | 136 |
| Tableau 29 : Nombre d'affections du système nerveux sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011..... | 137 |
| Tableau 30 : Détail des affections de la peau et des tissus sous-cutanés et troubles allergiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011. | 137 |
| Tableau 31 : Nombre d'affections de la peau et des tissus sous-cutanés et troubles allergiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011..... | 138 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 32 : Détail des effets d'ordre général sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011. | 138 |
| Tableau 33 : Nombre d'effets d'ordre général sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011. | 139 |
| Tableau 34 : Détail des affections cardiaques et vasculaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011..... | 139 |
| Tableau 35 : Nombre d'affections cardiaques et vasculaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011. | 140 |
| Tableau 36 : Détail des affections musculo-squelettiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.... | 140 |
| Tableau 37 : Nombre d'affection musculo-squelettiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011..... | 141 |
| Tableau 38 : Mésusage sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011..... | 141 |
| Tableau 39 : Nombre de mésusage sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011..... | 141 |
| Tableau 40 : Détail des lésions, intoxications et complications liées aux procédures dont les expositions au cours de la grossesse sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011. | 142 |
| Tableau 41 : Nombre des lésions, intoxications et complications liées aux procédures dont les expositions au cours de la grossesse sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011..... | 142 |
| Tableau 42 : Détail des affections gastro-intestinales sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011..... | 143 |
| Tableau 43 : Nombre d'atteintes gastro-intestinales sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011..... | 143 |
| Tableau 44 : Détail des affections hématologiques et du système lymphatique sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011t..... | 144 |
| Tableau 45 : Nombre d'atteintes hématologiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011. | 144 |
| Tableau 46 : Détail des affections endocriniennes, troubles du métabolisme et de la nutrition et/ou gynécologiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011..... | 145 |

| | |
|--|-----|
| Tableau 47 : Nombre d'affections endocriniennes, troubles du métabolisme et de la nutrition et/ou gynécologiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011..... | 145 |
| Tableau 48 : Détail des affections du rein, des voies urinaires et troubles de la fonction sexuelle et de la fertilité sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011..... | 146 |
| Tableau 49 : Nombre d'affection du rein, des voies urinaires et troubles de la fonction sexuelle et de la fertilité sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011..... | 146 |
| Tableau 50 : Détail des affections hépatobiliaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011. | 147 |
| Tableau 51 : Nombre d'affections hépatobiliaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011. | 147 |
| Tableau 52 : Détail des atteintes oto-rhino-laryngologiques et/ou odontologiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011..... | 148 |
| Tableau 53 : Nombre d'atteintes oto-rhino-laryngologiques et/ou odontologiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011. | 148 |
| Tableau 54 : Détail des affections oculaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011..... | 149 |
| Tableau 55 : Nombre d'affections oculaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011..... | 149 |
| Tableau 56 : Détail des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011..... | 150 |
| Tableau 57 : Nombre d'affections respiratoires, thoraciques et médiastinales sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011. | 150 |
| Tableau 58 : Détail des investigations sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011..... | 150 |
| Tableau 59 : Nombre des investigations sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011. | 151 |
| Tableau 60 : Détail de tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011. | 151 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 61 : Nombre de tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011..... | 151 |
|---|-----|

12. Annexe 1 – Notifications des effets indésirables dans la BNPV en 2011.

| Numéro BNPV | Effets Indésirables | Produit | Sexe | Age | Gravité | HAMM | Imputabilité | SOC | Evolution | Dechallenge | Rechallenge | Remarques |
|-------------|------------------------|--------------|--------|-----|---------|--|--------------|--|-----------|-------------|--------------------|-----------|
| | Automutilation | Concerta® LP | Garçon | 13 | G | HAMM Troubles de l'attention sans hyperactivité | 2-1-- | Psy | guérison | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Hépatite | Ritaline® | Femme | 64 | NG | HAMM apathie dans un contexte d'abcès cérébral | 1-1-3 | Hépatogastro | inconnu | Poursuite | Pas d'amélioration | |
| | Diarrhée | Quasym® LP | Garçon | 9 | NG | | 2-1-3 | Hépatogastro | guérison | Arrêt | | |
| | Dyskinésies | Ritaline® | Garçon | 6 | G | HAMM troubles psychiatriques | 2-1-3 | Neuro | guérison | Arrêt | | |
| | Urticaire | Concerta® LP | Garçon | 10 | NG | | 2-1-3 | Dermato | guérison | Arrêt | | |
| | Contracture musculaire | Ritaline® | Garçon | 17 | NG | HAMM Autisme Hyperactivité | 1-2-3 | Musculo Squel | inconnu | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Chute | Ritaline® LP | Femme | 73 | NG | HAMM Parkinson | 2-2-3 | Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | guérison | Arrêt | | |

| Numéro BNPV | Effets Indésirables | Produit | Sexe | Age | Gravité | HAMM | Imputabilité | SOC | Evolution | Dechallenge | Rechallenge | Remarques |
|-------------|-------------------------------------|--------------|--------|-----|---------|--|--------------|--|-------------|-------------|--------------------|-----------|
| | Syndrome extra-pyramidal | Ritaline® | Fille | 7 | G | HAMM déficience intellectuelle avec hyperkinésie | 1-1-3 | Neuro | inconnu | Arrêt | | |
| | Tic Moteur | Concerta® LP | Garçon | 7 | NG | ATCD Troubles du comportement | 2-1-3 | Neuro | guérison | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Hallucinations mixtes | Ritaline® LP | Garçon | 12 | NG | | 2-1-3 | Psy | guérison | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Perte de poids | Ritaline® | Fille | 9 | NG | Indication = Hyperactivité | 1-1-3 | Général | non rétabli | Poursuite | | |
| | Insomnie - Céphalées | Concerta® LP | Garçon | 9 | NG | HAMM Surdosage (1 comprimé supplémentaire à 16 h) | 2-3-3 | Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | guérison | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Agitation - Palpitations cardiaques | Concerta® LP | Fille | 11 | NG | HAMM Surdosage (1 comprimé de 36 mg à la place d'1 de 18 mg) | 2-3-3 | Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | guérison | Arrêt | Pas de rechallenge | |

| Numéro BNPV | Effets Indésirables | Produit | Sexe | Age | Gravité | HAMM | Imputabilité | SOC | Evolution | Dechallenge | Rechallenge | Remarques |
|-------------|--------------------------------------|--------------|--------|-----|---------|-----------------------------------|--------------|------------------------------------|-------------|----------------|-----------------------------------|-----------|
| | Intoxication volontaire | Ritaline® | Homme | 21 | NG | | 2-2-3 | Psy | guérison | Inconnu | Pas d'info ou ininterprétable | |
| | Douleurs abdominales et articulaires | Ritaline® | Fille | 8 | NG | | 3-1-3 | Général | guérison | Arrêt | Réapparition | |
| | Urticaire Prurit | Ritaline® | Fille | 9 | NG | | 1-1-3 | Dermato | guérison | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Tachycardie | Concerta® LP | Femme | 37 | G | HAMM Troubles psychologiques | 1-2-3 | Cardio | non rétabli | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Pharmacodépendance | Ritaline® | Femme | 29 | G | HAMM Détournement intentionnel | 1-3-3 | Mésusage | guérison | Non applicable | Pas d'info ou ininterprétable | |
| | Palpitations | Concerta® LP | Femme | 21 | G | HAMM Stimulation psychique | 2-2-3 | Cardio | guérison | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Agitation | Quasym® LP | Garçon | 9 | G | | 3-2-3 | guérissant à l'arrêt du traitement | guérison | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Malaise - perte de connaissance | Concerta® LP | Fille | 15 | G | HAMM troubles du comportement | 1-1-2 | Général | guérison | Poursuite | Pas de réapparition des symptômes | |

| Numéro BNPV | Effets Indésirables | Produit | Sexe | Age | Gravité | HAMM | Imputabilité | SOC | Evolution | Dechallenge | Rechallenge | Remarques |
|-------------|--|-----------------------------|--------|-----|---------|---------------------------------------|--------------|---------------|-------------|-------------|--------------------|-----------|
| | Irritabilité | Quasym® LP | Garçon | 9 | NG | | 3-1-3 | Général | non rétabli | Arrêt | - | |
| | Agressivité | Quasym® LP | Garçon | 8 | NG | | 2-2-3 | Psy | guérison | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Retard staturo-pondéral | Ritaline® puis Concerta® LP | Garçon | 6 | G | HAMM car traité à partir de 5 ans 1/2 | 1-2-3 | Musculo Squel | non rétabli | Poursuite | - | |
| | Retard staturo-pondéral | Concerta® LP | Garçon | 8 | G | | 1-2-3 | Musculo Squel | non rétabli | Poursuite | - | |
| | Agitation | Quasym® LP | Garçon | 11 | NG | | 1-3-3 | Psy | non rétabli | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Hémiplégie Flasque | Ritaline® | Fille | 15 | G | | 1-1-1 | Psy | non rétabli | Arrêt | - | |
| | Tentative de suicide | Concerta® LP | Garçon | 14 | G | | 2-1-3 | Psy | guérison | Arrêt | - | |
| | Trouble obsessionnel compulsif | Concerta® LP | Garçon | 14 | G | | 1-1-3 | Psy | inconnu | Arrêt | - | |
| | Trouble du comportement avec hyperactivité et insomnie | Concerta® LP | Garçon | 4 | G | HAMM moins de 6 ans | 2-2-3 | Psy | guérison | Arrêt | - | |
| | État dépressif - sentiment de tristesse | Concerta® LP | Garçon | 16 | NG | | 1-1-3 | Psy | non rétabli | - | - | |

| Numéro BNPV | Effets Indésirables | Produit | Sexe | Age | Gravité | HAMM | Imputabilité | SOC | Evolution | Dechallenge | Rechallenge | Remarques |
|-------------|--|--------------------------|--------|-----|---------|------------------------|--------------|-----------------|-------------|-------------|-------------------------------|-----------|
| | Microcytose - Polyglobulie - Hypocholestérolémie | Concerta® LP | Garçon | 16 | NG | | 1-1-2 | Hémato | inconnu | Inconnu | Inconnu | |
| | Hallucinations visuelles - crise d'angoisse | Ritaline® | Femme | 48 | NG | HAMM Hypersomnie | 2-1-3 | Psy | guérison | Arrêt | - | |
| | Urticaire | Ritaline® | Fille | 9 | NG | | 1-1-3 | Dermato | inconnu | Poursuite | - | |
| | Lésion de l'ongle | Ritaline® | Fille | 9 | NG | | 1-1-0 | Dermato | inconnu | Poursuite | - | |
| | Spasme abdominal - epigastralgie | Quasym® LP | Garçon | 8 | G | | 1-1-3 | Hépatogastro | inconnu | Arrêt | - | |
| | Insuffisance Aortique | Concerta® LP + Ritaline® | Femme | 38 | G | HAMM indic Narcolepsie | 1-1-3 | Cardio | non rétabli | Arrêt | Non applicable | |
| | Dupuytren | Concerta® LP | Garçon | 13 | G | | 1-1-0 | Musculo Squelet | inconnu | Poursuite | Pas d'info ou ininterprétable | |
| | Anorexie | Concerta® LP + Ritaline® | Femme | 38 | NG | HAMM THADA de l'adulte | 2-2-3 | Général | guérison | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Syndrome dépressif aggravé - majoration de l'anxiété - Idées suicidaires - comportement impulsif | Concerta® LP | Garçon | 13 | G | | 2-1-3 | Psy | non rétabli | Arrêt | Pas de rechallenge | |

| Numéro BNPV | Effets Indésirables | Produit | Sexe | Age | Gravité | HAMM | Imputabilité | SOC | Evolution | Dechallenge | Rechallenge | Remarques |
|-------------|--|--------------------------|--------|-----|---------|--|--------------|--|-------------|-------------|--------------------|-----------|
| | Pharmacodépendance | Ritaline® | Homme | 22 | NG | HAMM THADA de l'adulte | 1-2-2 | Mésusage | inconnu | - | - | |
| | Usage hors indication | Ritaline® | Homme | 23 | G | HAMM THADA de l'adulte et usage détourné | 2-1-1 | Mésusage | - | - | - | |
| | Sentiment de tristesse | Ritaline® + Ritaline® LP | Garçon | 12 | NG | | 1-1-3 | Psy | guérison | Arrêt | Réapparition | |
| | Trouble du contrôle des impulsions et hypersexualité | Ritaline® LP | Homme | 72 | G | HAMM Parkinson | 2-1-3 | psy | non rétabli | Arrêt | - | |
| | Surdosage accidentel Bradynée | Ritaline® LP | Femme | 81 | G | HAMM soins palliatifs | 3-3-3 | Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | guérison | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Retard de croissance | Concerta® LP | Garçon | 11 | NG | | 1-2-3 | Musculo Squelet | inconnu | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Palpitations | Concerta® LP | Garçon | 10 | NG | | 1-1-3 | Cardio | non rétabli | Poursuite | Pas de rechallenge | |
| | Ecchymose | Quasym® LP | Garçon | 11 | NG | | 1-1-3 | Dermato | inconnu | Arrêt | Inconnu | |

**13. Annexe 2 – Notifications des effets
indésirables dans la BNPV du 1^{er} janvier au
1^{er} septembre 2012.**

| Numéro BNPV | Effets Indésirables | Produit | Sexe | Age | Gravité | Imputabilité | Autorisation de mise sur le marché | SOC | Evolution | De-challenge | Rechallenge | Remarques |
|-------------|--|-----------------------------|--------|-----|--------------------------------------|--------------|--|-------------|-------------------------|--------------|-----------------------------------|-----------|
| | Valvulopathie mitrale | Ritaline® puis Concerta® LP | Garçon | 9 | NG | 2-1-1 | Oui | Cardiologie | Guérison sans séquelles | Arrêt | - | |
| | Valvulopathie mitrale | Ritaline® | Garçon | 6 | NG en attente finalisation expertise | 2-1-1 | Oui | Cardiologie | Inconnue | Poursuite | - | |
| | Neutropénie, Thrombopénie | Ritaline® LP | Garçon | 16 | NG | 1-1-3 | HAMM Problème de concentration | Hématologie | Guérison en cours | Arrêt | Pas de réapparition des symptômes | |
| | Aggravation d'une hypertension artérielle pulmonaire | Ritaline® | Garçon | 10 | G | 2-1-1 | HAMM existence d'une contre indication cardiaque | Cardiologie | Guérison en cours | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Mouvements Anormaux, Tremblement, Chorée | Quasym® LP | Fille | 5 | NG | | HAMM moins de 6 ans | Neurologie | Guérison | - | - | |
| | Hypotension orthostatique | Ritaline® | Femme | 46 | NG | 1-1-3 | HAMM THADA de l'adulte | Cardiologie | Inconnue | Poursuite | - | |

| Numéro BNPV | Effets Indésirables | Produit | Sexe | Age | Gravité | Imputabilité | Autorisation de mise sur le marché | SOC | Evolution | De-challenge | Rechallenge | Remarques |
|-------------|---|----------------------|--------|-----|---------|--------------|---|--|------------------------|----------------|--------------------|-----------|
| | Hallucinations | Quasym® LP | Garçon | 7 | G | 2-1-3 | Oui | Psychiatrie | Non rétabli | Arrêt | Pas d'information | |
| | Surdosage | Ritaline® LP | Homme | 38 | G | 3-3-3 | HAMM psychose maniaco dépressive 160 mg/j | Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Inconnue | Non applicable | Pas d'information | |
| | Retard de croissance | Concerta® LP | Garçon | 14 | G | 2-2-3 | Oui | Musculo Squelettique | Non rétabli | Poursuite | Pas d'information | |
| | Céphalées - Nausées - Palpitations | Ritaline® | Fille | 7 | G | 2-2-3 | Oui | Neurologie | Guérison sans séquelle | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Abcès au point d'injection - Mauvais usage intentionnel d'un médicament | Ritaline® | Homme | 35 | G | 3-3-3 | HAMM Détournement | Mésusage | Guérison en cours | Arrêt | Pas d'information | |
| | Mauvais usage intentionnel d'un médicament | Quasym® et Ritaline® | Garçon | 9 | NG | 1-1-1 | HAMM Surdosage 90 mg/ j et Association Ritaline® +Quasym® | Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Inconnue | - | - | |
| | Mauvais usage intentionnel d'un médicament | Ritaline® | Homme | 20 | NG | 1-3-3 | HAMM Détournement | Mésusage | Inconnu | Non applicable | Pas d'information | |
| | Mauvais usage intentionnel d'un médicament | Ritaline® | Femme | 33 | G | 1-3-3 | HAMM Détournement | Mésusage | Guérison en cours | Non applicable | Pas d'information | |

| Numéro BNPV | Effets Indésirables | Produit | Sexe | Age | Gravité | Imputabilité | Autorisation de mise sur le marché | SOC | Evolution | De-challenge | Rechallenge | Remarques |
|-------------|---|--------------|--------|------|---------|--------------|---|--------------|------------------------|----------------|--------------------|-----------|
| | Mauvais usage intentionnel d'un médicament | Ritaline® | Homme | 40 | NG | 1-3-3 | HAMM Détournement | Mésusage | Guérison en cours | Non applicable | Pas d'information | |
| | Comportement anormal - agitation - gestes anormaux - hypertonie | Ritaline® LP | Fille | 0,75 | G | 3-3-3 | HAMM Hypothèse d'une prise involontaire | Psychiatrie | Guérison sans séquelle | Arrêt | Pas de rechallenge | |
| | Usage abusif de médicaments ou de produits chimiques - Mauvais usage intentionnel d'un médicament | Ritaline® LP | Homme | 29 | NG | 1-3-3 | HAMM Détournement | Mésusage | Guérison en cours | Non applicable | Pas d'information | |
| | Dyspnée | Ritaline® LP | Garçon | 14 | NG | 3-2-3 | Oui | Pneumologie | Guérison sans séquelle | Dose réduite | Pas de rechallenge | |
| | Epilepsie | Ritaline® | Garçon | 8 | G | 1-1-3 | Oui | Neurologie | Inconnue | - | - | |
| | Photosensibilité - Brûlures du second degré | Concerta® LP | Homme | 32 | G | 1-1-1 | HAMM THADA de l'adulte | Dermatologie | Guérison en cours | Non applicable | Pas d'information | |

| Numéro BNPV | Effets Indésirables | Produit | Sexe | Age | Gravité | Imputabilité | Autorisation de mise sur le marché | soc | Evolution | De-challenge | Rechallenge | Remarques |
|-------------|--|------------|--------|-----|---------|--------------|------------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------------|-----------|
| | Corps flottants dans le vitré - Mauvais usage intentionnel d'un médicament | Ritaline® | Homme | 35 | NG | 1-1-1 | HAMM Détournement | Mésusage | Non rétabli | Poursuite | Pas d'information | |
| | Agression - Colère - Hallucinations | Quasym® LP | Garçon | 13 | G | 2-3-3 | Oui | Psychiatrie | Guérison | Arrêt | - | |
| | Anomalie du comportement | Quasym® LP | Garçon | 8 | NG | 2-1-3 | Oui | Psychiatrie | Guérison | Arrêt | - | |
| | Désinhibition - Troubles de l'humeur | Quasym® LP | Garçon | 13 | NG | 2-1-3 | Oui | Psychiatrie | Guérison | Arrêt | - | |
| | Mauvais usage intentionnel d'un médicament | Quasym® LP | Femme | 22 | NG | 3-2-2 | HAMM Détournement | Mésusage | Inconnue | - | - | |

14. Annexe 3 - Détails par "Système Classe organe" des effets indésirables sous méthylphénidate dans la BNPV depuis sa mise sur le marché au 31 décembre 2011 en France.

| Atteintes | neuro-psychiatriques | cardiologiques | cutanées | musculo squelettiques | générales | mésusage | lésions intoxications et complications liées aux procédures | gastro-hépatiques | hématologiques | investigations |
|---------------------|--|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|---|----------------------------------|------------------------------|-----------------|
| Ritaline® | 7 hallucinations | 4 tachycardies sinusales | 5 prurits | 3 retards de croissance | | 7 mésusages | 1 chute | 1 augmentation des transaminases | 1 thrombopénie et leucopénie | 1 hyperkaliémie |
| Ritaline® LP | 6 convulsions | 1 syncope vago-vagale | 3 urticaires | 1 épisode de crampes musculaires | 1 épisode de nausées fièvre | intentionnels | 1 agitation | 2 hépatites | 1 leucopénie | |
| | 4 insomnies | 2 malaises | 2 éruptions érythémateuses | | 1 hyperthermie maligne | | 1 somnolence | 1 douleur abdominale | | |
| | 3 tentatives de suicide (TS) | 1 hypertension artérielle | 2 pigmentations anormales | | d'effort | | 1 bradypnée | 1 épisode de nausées | | |
| | 2 tics | 1 infarctus du myocarde | 1 alopecie | 1 spasme musculaire | 1 état d'épuisement | 1 prise du comprimé de la fratrie | | | | |
| | 1 agitation psychomotrice | | 1 lupus discoïde | | 1 hyperthermie avec constipation et monocytose | | | | | |
| | 1 somnolence | 1 dyspnée d'effort | 1 hyperhidrose | 1 myosite | | | | | | |
| | 1 syndrome extra pyramidal | 1 embolie pulmonaire | 1 sécheresse cutanée | | | | | | | |
| | 1 arrêt de somnambulisme | 1 hypertension artérielle pulmonaire | 1 éruption avec œdème | | 1 asthénie | | | | | |
| | 1 délire avec agitation | | 1 atteinte des ongles | | 1 douleur abdominale et articulaire | | | | | |
| | 1 céphalée et lourdeur du geste | | | | 1 perte de poids | | | | | |
| | 1 céphalée et vertiges | | | | | | | | | |
| | 1 anxiété | | | | | | | | | |
| | 1 dépression | <i>Atteintes vaso-motrices :</i> | | | | | | | | |
| | 1 migraine | | | | | | | | | |
| | 1 dystonie | 1 acrosyndrome | | | | | | | | |
| | 1 crise d'angoisse avec insomnie | 1 œdème des mains avec hypersudation | | | | | | | | |
| | 1 gémissement et propos incohérents | 1 vasodilatation cutanée | | | | | | | | |
| | 1 hypertension intracrânienne | | | | | | | | | |
| | 1 conduite de jeu pathologique | | | | | | | | | |
| | 1 trouble du contrôle des impulsions et hypersexualité | <i>Atteintes vasculaires :</i> | | | | | | | | |
| | 1 irritabilité | 1 ischémie périphérique | | | | | | | | |
| | 1 hémiplégie flasque (conversion hystérique?) | | | | | | | | | |
| | 1 trouble des mouvements de la bouche | | | | | | | | | |

| | Atteintes neuro-psychiatriques | Atteintes cardio-logiques | Atteintes cutanées | Affections Musculo-squelettiques | Atteintes générales | Mésusage | Lésions Intoxications et complications liées aux procédures | Atteintes hématologiques | Atteintes Néphro - urologiques |
|---------------------|---|---|---|--|--|--|---|--|-----------------------------------|
| Concerta® LP | 3 hallucinations 4 tics 2 convulsions 1 suicide 1 tentative de suicide 1 état dépressif avec hétéro agressivité 1 syndrome dépressif avec anxiété, impulsivité et idées suicidaires 1 trouble du comportement avec hyperactivité 1 trouble obsessionnel 1 bouffée délirante 1 automutilation 1 manie aiguë 1 insomnie 1 altération de la parole 1 asthénie apathie 1 trouble du sommeil, anorexie 1 trouble du sommeil 1 cauchemar | 2 palpitations 1 épisode de tachycardie associé à des troubles digestifs <i>Atteintes vasomotrices :</i> 2 engelures | 2 prurits 1 érythème noueux 1 alopecie 1 urticaire | 3 retards staturo-pondéraux 1 douleur articulaire 1 maladie de Dupuytren | 1 asthénie avec douleur abdominale et 1 malaise | 1 abus médicamenteux 1 erreur d'administration | 1 douleur abdominale 1 nausée 1 insomnie 1 agitation | 1 thrombopénie 1 purpura thrombopénique idiopatique 1 microcytose avec polyglobulie 1 hypermonocytose | 1 trouble érectile 1 hématurie |

| | Atteintes | Atteintes | Atteintes | Affections | Atteintes | Mésusage | Lésions | Atteintes | Atteintes | Atteintes | Investigations |
|--|---|--|-------------|-----------------------------|--|----------------------|---|---|----------------------|-------------------|----------------|
| | neuro-psychiatriques | cardio-logiques | cutanées | Musculo squelettiques | générales | | Intoxications et complications liées aux procédures | Gastro-hépatiques | Néphro - urologiques | OPH | |
| Association de plusieurs formes | 1 bradypsychie 1 sentiment de tristesse | 1 extrasystole ventriculaire 1 hypertension artérielle 1 insuffisance aortique | | 3 retards staturo pondéraux | 1 anorexie avec retard staturo pondéral 1 anorexie et perte de poids 1 syndrome d'hyperthermie majeure | 1 abus médicamenteux | 1 association Quasym® LP + Ritaline® | | | 1 dyschromatopsie | |
| Quasym® LP | 2 agitations 1 agressivité | | 1 ecchymose | | 1 irritabilité | | | 1 spasme abdominal avec épigastralgie 1 diarrhée | | | |
| Medikinet® LP | 1 myalgie avec tremblement et déficit moteur des membres inférieurs | | | | | | | | | | |

| | Atteintes neuro- psychiatriques | Atteintes cardio- logiques | Atteintes cutanées | Affections Musculo- squelettiques | Atteintes générales | Mésusage | Lésions Intoxications et complications liées aux procédures | Atteintes Gastro- hépatiques | Atteintes hémato- logiques | Atteintes Nephro - urologiques | Atteintes OPH | Inves- tiga- tions |
|-------|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|---|------------------------|----------|---|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------|--------------------------|
| Total | 71 | 24 | 24 | 14 | 13 | 10 | 8 | 7 | 6 | 2 | 1 | 1 |

15. Annexe 4 – Détails par "Système Classe organe" des effets indésirables sous méthylphénidate dans la BNVP et les bases de pharmacovigilance des laboratoires de sa commercialisation au 31 décembre 2011 en France.

Affections psychiatriques et du système nerveux (SOC)

Tableau 26 : Détail des affections psychiatriques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Aggravation THADA | Insomnie | Troubles du comportement | Mouvements anormaux Tics | Troubles psychiatriques | Hallucinations | Troubles de l'humeur | Divers | Total |
|-----------|--------------|-------------------|--|--|---|--|-------------------------------------|---|---|-------|
| < 2000 | Ritaline® | 1 | 2 | 4 d'aggravation d'agressivités 1 nervosité 1 agitation 1 perte d'appétit | 5 tics 2 dyskinésies | | | 1 tentative de suicide (TS) | 1 fatigue 1 propos incohérent 3 cas non précisés | 23 |
| 2000-2005 | Ritaline® | 1 | 2 | 1 agitation 2 aggravations d'agressivité 4 nervosités 2 anxiétés 1 irritabilité 1 syndrome dépressif avec agressivité | 7 tics 1 clignement des yeux 1 aggravation de dyskinésie 1 dyskinésie 1 nystagmus | 1 accès délirant 1 délire avec agitation | 1 cauchemar 5 hallucinations | 1 variation de l'humeur 1 syndrome dépressif | 1 hyperactivité sexuelle | 36 |
| | Concerta® LP | 5 | 5 | 5 anxiétés 1 impulsivité 1 bradypsychie | 4 tics 1 dyskinésie 1 clignement des yeux | 1 accès maniaque | 2 hallucinations | 1 TS 3 syndromes dépressifs | 1 desinhibition sexuelle | 31 |
| 2006-2008 | Ritaline® | 2 | 3 | 5 agitations 1 anxiété 1 agressivité | 5 tics | 1 trouble du comportement 1 phobie | 5 | 2 dépressions | 1 logorrhée 2 syndromes de sevrage avec manifestations psy | 29 |
| | Concerta LP® | | 2 | 2 agressions 1 agitation | 1 dyskinésie 6 tics | 1 sensation de déréalisation | 4 hallucinations 1 cauchemar | 1 humeur dépressive 1 suicide | 2 asthénies | 22 |
| 2009-2010 | Ritaline® | | 2 troubles du sommeil 2 insomnies | 3 agressivités 3 agitations 1 conduite de jeu pathologique | | 1 conversion hystérique 1 trouble compulsif | 1 hallucination auditive | 1 dépression 1 syndrome dépressif | | 16 |
| | Concerta® LP | | 1 trouble du sommeil | 3 agressions 1 apathie/hyperactivité psychiatriques 1 euphorie 1 agitation | | 1 état maniaque 1 bouffée délirante | 1 hallucination | 1 dépression 1 TS | 1 apathie 1 trouble de la parole | 15 |

| | | Aggravation THADA | Insomnie | Troubles du comportement | Mouvements anormaux Tics | Troubles psychiatriques | Hallucinations | Troubles de l'humeur | Divers | Total |
|--------------|--|-------------------|-----------|---|--------------------------|--|------------------|--|-----------|------------|
| 2011 | Ritaline® | 1 | | 1 trouble du contrôle des impulsions et hypersexualité 1 agressivité 1 bradyphrénie | 1 trichotillomanie | 1 paralysie flasque (conversion hystérique?) | 3 hallucinations | 1 TS + 2 TS 1 dépression | | 13 |
| | Concerta® LP | | 1 | 1 automutilation 1 syndrome dépressif avec anxiété et impulsivité 1 agitation 1 trouble du comportement avec hyperactivité et insomnie 1 trouble obsessionnel compulsif | | 1 bouffée délirante | | 1 TS 1 état dépressif avec hétéro agressivité | | 9 |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | | | | | | | 1 sentiment de tristesse | | 1 |
| | Quasym® LP | | 1 | 3 agitations 1 anxiété 3 agressivités paradoxales 2 nervosités 2 agressivités + 1 | 2 tics | | | | | 15 |
| Total | | 10 | 22 | 68 | 39 | 12 | 23 | 22 | 14 | 210 |

Tableau 27 : Nombre d'affections psychiatriques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Association plusieurs formes pharmaceutiques | Quasym® LP | Total |
|---------------------------------|------------|--------------|--|------------|------------|
| < 2000 | 23 | | | | 23 |
| 2000-2005 | 36 | 31 | | | 67 |
| 2006-2008 | 29 | 22 | | | 51 |
| 2009-2010 | 16 | 15 | | | 31 |
| 2011 | 13 | 9 | 1 | 15 | 38 |
| Depuis commercialisation | 117 | 77 | 1 | 15 | 210 |

Tableau 28 : Détail des affections du système nerveux sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Crises convulsives | Céphalées migraines | Somnolence, vertiges, confusion | HTIC | Autres | Total |
|--------------|----------------|--------------------|---------------------|---|----------|--|-----------|
| < 2000 | Ritaline® | 3 | 4 | 1 | | | 8 |
| 2000-2005 | Ritaline® | 5 | 5 | 1 épisode confusionnel 4 somnolences | 1 | 1 paresthésie 1 mydriase bilatérale 1 dysphémie 1 arrêt de somnambulisme | 20 |
| | Concerta® LP | 3 | 2 | 2 | | 1 trouble de l'accommodation | 8 |
| 2006-2008 | Ritaline® | 4 | 3 | 2 | | 1 mydriase 1 dipopie 1 trouble de l'accommodation | 12 |
| | Concerta® a LP | 1 | 1 | 1 | | 1 tremblement 2 troubles de l'accommodation 1 pupille asymétrique 1 dysesthésie | 8 |
| 2009-2010 | Ritaline® | 2 | 1 | 2 somnolences | | 1 paresthésie des 2 mains 1 mydriase bilatérale 1 Trouble de l'accommodation 1 Trouble de la vision 1 dystonie 1 dyskinésie | 11 |
| | Médikinet® | | | | | 1 déficit moteur des MI | 1 |
| | Concerta LP® | | 1 | | | 1 trouble de la parole | 2 |
| 2011 | Ritaline® | | | 1 | | 1 syndrome extrapyramidal 1 trouble des mouvements de la bouche 1 tremblement | 4 |
| | Concerta® LP | | | | | 1 tic moteur 1 tic | 2 |
| | Quasym® LP | | 1 | | | 1 trouble de la coordination | 2 |
| Total | | 18 | 18 | 14 | 1 | 27 | 78 |

Tableau 29 : Nombre d'affections du système nerveux sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Medikinet® | Quasym® LP | Total |
|--------------------------|-----------|--------------|------------|------------|-------|
| < 2000 | 8 | | | | 8 |
| 2000-2005 | 20 | 8 | | | 28 |
| 2006-2008 | 12 | 8 | | | 20 |
| 2009-2010 | 11 | 2 | 1 | | 14 |
| 2011 | 4 | 2 | | 2 | 8 |
| Depuis commercialisation | 55 | 20 | 1 | 2 | 78 |

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés (SOC) et troubles allergiques (HLGT)

Tableau 30 : Détail des affections de la peau et des tissus sous-cutanés et troubles allergiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Atteintes des phanères | Atteintes cutanées éruptives | Atteintes généralisées | Divers | Total |
|-----------|--------------|---|---|---|--|-------|
| < 2000 | Ritaline® | 2 dont 1 alopecie | 8 | | | 10 |
| 2000-2005 | Ritaline® | 5 alopecies 1 trouble des ongles 1 hypertrichose | 8 | 6 urticaires 3 prurits | 1 photosensibilité 1 purpura 1 inflammation de la crête iliaque 1 éruption discoïde | 28 |
| | Concerta® LP | 2 alopecies | 3 | 2 urticaires | 1 hypersudation | 8 |
| 2006-2008 | Ritaline® | 4 alopecies 1 décoloration des cheveux 1 perte des sourcils 1 pigmentation anormale de la peau | 5 éruptions cutanées 1 vitiligo 1 Stevens Johnson | 5 urticaires 2 peaux sèches 1 guérison d'eczéma 1 prurit | 1 herpès | 24 |
| | Concerta® LP | 2 alopecies | 2 rashes prurigineux 1 exanthème pustuleux généralisé 1 érythème noueux | 4 prurits 1 livedo réticulaire 1 œdème de la face 1 œdème de Quincke | | 13 |
| 2009-2010 | Ritaline® | 1 alopecie | 2 rashes | 2 prurits 1 angiédème | | 6 |
| | Concerta® LP | 1 alopecie | | 1 prurit | | 2 |
| 2011 | Ritaline® | 1 atteinte des ongles 1 + 1 alopecies | | 3 urticaires 1 dermatite bulleuse | | 7 |
| | Concerta® LP | 1 alopecie | | 1 urticaire | | 2 |
| | Quasym® LP | | 1 rash prurigineux intermittent 3 rashes | | 1 épisode d'ecchymoses généralisées 1 ecchymose | 6 |
| Total | | 26 | 36 | 36 | 8 | 106 |

Tableau 31 : Nombre d'affections de la peau et des tissus sous-cutanés et troubles allergiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Quasym® LP | Total |
|--------------------------|-----------|--------------|------------|-------|
| < 2000 | 10 | | | 10 |
| 2000-2005 | 28 | 8 | | 36 |
| 2006-2008 | 24 | 13 | | 37 |
| 2009-2010 | 6 | 2 | | 8 |
| 2011 | 7 | 2 | 6 | 15 |
| Depuis commercialisation | 75 | 25 | 6 | 106 |

Troubles généraux et anomalies au site d'administration (SOC)

Tableau 32 : Détail des effets d'ordre général sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Douleurs (diffuses, thoraciques lombaires) | Hyperthermie | Anorexie | Inefficacité du traitement | Divers | Total |
|-----------|--|---|-----------------------------------|----------|----------------------------|--|-------|
| < 2000 | Ritaline® | | 1 | | 1 | 2 cas non précisés | 4 |
| 2000-2005 | Ritaline® | | 4 | 3 | 4 | 2 syndromes de sevrage avec manifestations générales 1 cas de manifestations atropiniques | 14 |
| | Concerta® LP | 1 douleur des MI 1 douleur scapulaire | 1 | 4 | 5 | 1 hyperthermie avec HTA | 13 |
| 2006-2008 | Ritaline® | | | 3 | | 1 épisode infectieux 1 augmentation de galactosémie | 5 |
| | Concerta® LP | | 3 | 2 | 7 | 1 décès (sans précision) | 13 |
| 2009-2010 | Ritaline® | 1 douleur des membres inférieurs | 1 | | | 1 asthénie | 4 |
| | | | 1 hyperthermie maligne d'effort | | | | |
| | Concerta® LP | | | 2 | 2 | 1 résidu médicamenteux dans les selles | 5 |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | | 1 syndrome d'hyperthermie majeure | | | | 1 |
| 2011 | Ritaline® | 1 douleur abdominale et douleur articulaire | | 1 | | 1 asthénie | 3 |
| | Concerta LP® | | 1 | | 3 | 1 sensation de froid 1 malaise | 6 |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | | | 1 | | | 1 |
| | Quasym® LP | | | 1 | 5 | 1 intolérance médicamenteuse NA 1 irritabilité | 8 |
| Total | | 7 | 10 | 17 | 27 | 16 | 77 |

Tableau 33 : Nombre d'effets d'ordre général sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Association plusieurs formes pharmaceutiques | Quasym® LP | Total |
|--------------------------|-----------|--------------|--|------------|-------|
| < 2000 | 4 | | | | 4 |
| 2000-2005 | 14 | 13 | | | 27 |
| 2006-2008 | 5 | 13 | | | 18 |
| 2009-2010 | 4 | 5 | 1 | | 10 |
| 2011 | 3 | 6 | 1 | 8 | 18 |
| Depuis commercialisation | 30 | 37 | 2 | 8 | 77 |

Affections cardiaques (SOC) et vasculaires (SOC)

Tableau 34 : Détail des affections cardiaques et vasculaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Troubles du rythme ou de conduction, anomalies électrocardiographiques autres qu'ischémiques | Manifestations vasculaires artérielles (vasoconstriction ou occlusion artérielle) | Troubles tensionnels | Autres | Total |
|-----------|--|---|---|--|---|-------|
| < 2000 | Ritaline® | | | 1 | | 1 |
| 2000-2005 | Ritaline® | 3 tachycardies sinusales 1 bradycardie 1 fibrillation auriculaire 1 extrasystoles (ES) supraventriculaires 1 ES Ventriculaires (ESV) 1 trouble de conduction | | 1 HTA | 2 malaises vagues | 11 |
| | Concerta® LP | 1 tachycardie supraventriculaire | 1 douleur thoracique constrictive 2 douleurs thoraciques 1 malaise avec pâleur des extrémités | 1 HTA | 1 thrombose sous clavière | 7 |
| 2006-2008 | Ritaline® | 1 Wolf Parkinson White 1 arythmie cardiaque 1 allongement du QT 4 tachycardies sinusales | 1 cyanose périphérique 1 Infarctus du myocarde (IDM) | 1 malaise vagal 1 HTA | 1 perte de connaissance 1 dyspnée d'effort | 13 |
| | Concerta® LP | 1 extrasystoles auriculaires 1 extrasystoles ventriculaires | 1 accident vasculaire cérébral (AVC) 3 engelures | 1 Hypotension orthostatique 1 Hypo tension artérielle | | 8 |
| 2009-2010 | Ritaline® | 2 palpitations | 1 acrosyndrome 1 embolie pulmonaire 1 ischémie périphérique 1 œdème des mains | | 3 malaises | 9 |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | | | 1 | | 1 |
| | Concerta LP® | 1 arythmie cardiaque 1 palpitation | 1 syndrome de Raynaud | 2 HTA | | 5 |
| 2011 | Ritaline® | | 1 bouffée de chaleur | | | 1 |
| | Concerta® LP | 1 tachycardie avec signes digestifs 2 palpitations | 1 syndrome de Raynaud | | | 4 |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | | | | 1 insuffisance aortique | 1 |
| | Quasym® LP | | | | | |
| Total | | 24 | 17 | 11 | 9 | 61 |

Tableau 35 : Nombre d'affections cardiaques et vasculaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Association plusieurs formes pharmaceutiques | Quasym® LP | Total |
|---------------------------------|-----------|--------------|--|------------|-----------|
| < 2000 | 1 | | | | 1 |
| 2000-2005 | 11 | 7 | | | 18 |
| 2006-2008 | 13 | 8 | | | 21 |
| 2009-2010 | 9 | 5 | 1 | | 15 |
| 2011 | 1 | 4 | 1 | | 6 |
| Depuis commercialisation | 35 | 24 | 2 | 0 | 61 |

Affections musculo-squelettiques et systémiques (SOC)

Tableau 36 : Détail des affections musculo-squelettiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Douleurs articulaires | Augmentation des CPK | Myalgies, crampes, faiblesse musculaire, tendinopathie | Connectivites | Autres | Diminution du poids et/ou de courbe de croissance | Total |
|--------------|--|--|----------------------|---|---------------|---|---|-----------|
| < 2000 | Ritaline® | | 1 | 1 | 1 myosite | | 2 | 5 |
| 2000-2005 | Ritaline® | 1 arthralgie | 1 | 2 | | 1 hyperesthésie 1 hyperhémie des orteils u 1 pied droit | 6 | 11 |
| | Concerta® LP | | 1 | 1 | | | 7 | 9 |
| 2006-2008 | Ritaline® | 1 douleur des chevilles 2 arthralgies | | | | 1 algoneuro-dystrophie 1 dystrophie de croissance | 2 | 7 |
| | Concerta® LP | 3 arthralgies | | | | | 2 | 5 |
| 2009-2010 | Ritaline® | | | | | 1 ostéonécrose de la tête fémorale | 2 | 3 |
| | Concerta® LP | | | | | | 1 | 1 |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | 2 | | | | | 2 | 4 |
| 2011 | Ritaline® | | | 1 spasme musculaire 2 crampes | | | 1 perte de poids | 4 |
| | Concerta® LP | | | 1 douleur musculo squelettique thoracique 1 myalgie 1 rétraction tendineuse spastique | | 1 maladie de Dupuytren | 3 | 7 |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | | | | | | 1 | 1 |
| | Quasym® LP | | | 1 spasme musculaire | | | | 1 |
| Total | | 9 | 3 | 10 | 1 | 5 | 29 | 58 |

Tableau 37 : Nombre d'affection musculo-squelettiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Association plusieurs formes pharmaceutiques | Quasym® LP | Total |
|--------------------------|-----------|--------------|--|------------|-------|
| < 2000 | 5 | | | | 5 |
| 2000-2005 | 11 | 9 | | | 20 |
| 2006-2008 | 7 | 5 | | | 12 |
| 2009-2010 | 3 | 1 | 4 | | 8 |
| 2011 | 4 | 7 | 1 | 1 | 13 |
| Depuis commercialisation | 30 | 22 | 5 | 1 | 58 |

Mésusage de médicaments ou de produits chimiques (LLT)

Tableau 38 : Méusage sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Détournement | Addiction et augmentation progressive des posologies | Total |
|-----------|--|--------------|--|-------|
| < 2000 | Ritaline® | | 1 overdose | 2 |
| | | | 1 | |
| 2000-2005 | Ritaline® | 1 | 4 | 5 |
| | Concerta® LP | | 1 | 1 |
| 2006-2008 | Ritaline® | 3 | 7 | 10 |
| | Concerta® LP | | 3 | 3 |
| 2009-2010 | Ritaline® | 5 | 7 | 12 |
| | Concerta® LP | 8 | 3 | 11 |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | | | 0 |
| 2011 | Ritaline® | 3 + 1 | 7 | 11 |
| | Concerta® LP | 1 | | 1 |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | | | 0 |
| | Quasym® LP | | 1 | 1 |
| Total | | 22 | 35 | 57 |

Tableau 39 : Nombre de mésusage sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Quasym® LP | Total |
|--------------------------|-----------|--------------|------------|-------|
| < 2000 | 2 | | | 2 |
| 2000-2005 | 5 | 1 | | 6 |
| 2006-2008 | 10 | 3 | | 13 |
| 2009-2010 | 12 | 11 | | 23 |
| 2011 | 11 | 1 | 1 | 13 |
| Depuis commercialisation | 40 | 16 | 1 | 57 |

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (SOC)

Tableau 40 : Détail des lésions, intoxications et complications liées aux procédures dont les expositions au cours de la grossesse sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Erreur de dosage | Chute | Erreur d'ingestion, de prescription, de délivrance | Exposition pendant la grossesse | Total |
|------------------|---------------------------------------|------------------|----------|--|---------------------------------|-----------|
| < 2000 | Ritaline® | | | 2 | 4 | 6 |
| 2000-2005 | Ritaline® | | | 2 | | 2 |
| | Concerta® LP | | | 1 | | 1 |
| 2006-2008 | Ritaline® | 1 | | 4 | 1 | 6 |
| | Concerta® LP | 1 | | 3 | | 4 |
| 2009-2010 | Ritaline® | 1 | | 1 | 1 | 3 |
| | Doublon Novartis Janssen-Cilag | 1 | | | | 1 |
| | Concerta® LP | 1 | | 6 | 1 | 8 |
| 2011 | Ritaline® | 3 | 1 | 2 + 1 | 1 | 8 |
| | Concerta® LP | 3 | | 4 | 1 | 8 |
| | Quasym® LP | 1 | | | | 1 |
| Total | | 12 | 1 | 28 | 9 | 50 |

Tableau 41 : Nombre des lésions, intoxications et complications liées aux procédures dont les expositions au cours de la grossesse sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Doublon Novartis/Janssen-Cilag | Quasym® LP | Total |
|---------------------------------|-----------|--------------|--------------------------------|------------|-----------|
| < 2000 | 2 | 0 | | 0 | 6 |
| 2000-2005 | 2 | 1 | | 0 | 3 |
| 2006-2008 | 6 | 4 | | 0 | 10 |
| 2009-2010 | 3 | 8 | 1 | 0 | 12 |
| 2011 | 8 | 8 | | 1 | 17 |
| Depuis commercialisation | 25 | 21 | 1 | 1 | 48 |

Affections gastro-intestinales (SOC)

Tableau 42 : Détail des affections gastro-intestinales sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Nausées Vomissements Dyspepsie | Douleurs abdominales | Episgastralgies Reflux gastro- œsophagien Ulcère gastro duodéal | Diarrhées | Divers | Total |
|-----------|--------------|--------------------------------------|-------------------------|--|-----------|-------------------------|-------|
| < 2000 | Ritaline® | 1 | 1 | | | | 2 |
| 2000-2005 | Ritaline® | | | 1 ulcère gastrique 1 gastrite avec augmentation des transaminases (2N) | 1 | | 3 |
| | Concerta® LP | 2 | 1 | 1 | 1 | | 5 |
| 2006-2008 | Ritaline® | 1 | | | 1 | | 2 |
| | Concerta® LP | 2 | 2 | | | 1 maladie de Gilbert | 5 |
| 2009-2010 | Ritaline® | 2 | | | | | 2 |
| | Concerta® LP | | | | | 1 halitose | 1 |
| 2011 | Ritaline® | 1 | | | | 1 halitose | 2 |
| | Concerta® LP | | | | | | |
| | Quasym® LP | | 1 spasme abdominal | | 1 | | 3 |
| Total | | 9 | 6 | 3 | 4 | 3 | 25 |

Tableau 43 : Nombre d'atteintes gastro-intestinales sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Quasym® LP | Total |
|-----------------------------|-----------|--------------|------------|-------|
| < 2000 | 2 | | | 2 |
| 2000-2005 | 3 | 5 | | 8 |
| 2006-2008 | 2 | 5 | | 7 |
| 2009-2010 | 2 | 1 | | 3 |
| 2011 | 2 | | 3 | 5 |
| Depuis commercialisation | 11 | 11 | 3 | 25 |

Affections hématologiques et du système lymphatique (SOC)

Tableau 44 : Détail des affections hématologiques et du système lymphatique sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011t.

| | | Atteintes des 3 lignées | Leuco - neutropénie | Thrombopénie | Monocytose | Anémie | Autres | Total |
|-----------|--------------|----------------------------|------------------------|--------------|------------|--------|------------------------------------|-------|
| < 2000 | Ritaline® | | | | | | | 0 |
| 2000-2005 | Ritaline® | 1 | 2 | | | | | 3 |
| | Concerta® LP | | | 1 | | | | 1 |
| 2006-2008 | Ritaline® | | 1 | | | | | 1 |
| | Concerta® LP | | 2 | 1 | | | | 3 |
| 2009-2010 | Ritaline® | | 1 | 1 | | 1 | | 3 |
| | Concerta® LP | | | 1 PTI | 1 | | | 2 |
| 2011 | Ritaline® | | 1 | 1 | | | 1 thrombocytose | 3 |
| | Concerta® LP | | | | | | 1 microcytose avec polyglobulie | 1 |
| | Quasym® LP | | | | | | | 0 |
| Total | | 1 | 7 | 5 | 1 | 1 | 2 | 17 |

Tableau 45 : Nombre d'atteintes hématologiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Quasym® LP | Total |
|-----------------------------|-----------|--------------|------------|-------|
| < 2000 | | | | 0 |
| 2000-2005 | 3 | 1 | | 4 |
| 2006-2008 | 1 | 3 | | 4 |
| 2009-2010 | 3 | 2 | | 5 |
| 2011 | 3 | 1 | | 4 |
| Depuis commercialisation | 10 | 7 | 0 | 17 |

Affections endocriniennes (SOC), troubles du métabolisme et de la nutrition (SOC) et/ou Affections des organes de reproduction et du sein (SOC).

Tableau 46 : Détail des affections endocriniennes, troubles du métabolisme et de la nutrition et/ou gynécologiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Troubles menstruels | Perturbations glycémiques | Atteinte thyroïdienne | Puberté précoce | Galactorrhée | Divers | Total |
|--------------|--|---|---------------------------|---|-----------------|--------------|---|-----------|
| < 2000 | Ritaline® | 1 | | 1 | | | | 2 |
| 2000-2005 | Ritaline® | 1 oligoménorrhée | | | 1 | | | 2 |
| | Concerta® LP | | 1 hypoglycémie | 1 hyperthyroïdie | | | | 2 |
| 2006-2008 | Ritaline® | 1 ménorragie 1 exacerbation de synd prémenstruel | | 1 hyperthyroïdie | | | | 3 |
| | Concerta® LP | | | 1 thyroïdite auto-immune 1 atteinte thyroïdienne | | | | 2 |
| 2009-2010 | Ritaline® | | | | | 1 | 1 diabète insulino-dépendant | 2 |
| | Concerta® LP | | | | | | 1 diminution de l'hormone de croissance | 1 |
| 2011 | Ritaline® | | | | | | | |
| | Concerta® LP | | | | | | | |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | | | | | | | |
| | Quasym® LP | | | | | | 1 gynécomastie | 1 |
| Total | | 4 | 1 | 5 | 1 | 1 | 3 | 15 |

Tableau 47 : Nombre d'affections endocriniennes, troubles du métabolisme et de la nutrition et/ou gynécologiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Quasym® LP | Total |
|---------------------------------|-----------|--------------|------------|-----------|
| < 2000 | 2 | | | 2 |
| 2000-2005 | 2 | 2 | | 4 |
| 2006-2008 | 3 | 2 | | 5 |
| 2009-2010 | 2 | 1 | | 3 |
| 2011 | | | 1 | 1 |
| Depuis commercialisation | 9 | 5 | 1 | 15 |

Affections du rein, des voies urinaires (SOC) - troubles de la fonction sexuelle et de la fertilité (HLGT)

Tableau 48 : Détail des affections du rein, des voies urinaires et troubles de la fonction sexuelle et de la fertilité sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Anomalies de la miction | Divers | Total |
|-----------|--|--|--|-------|
| < 2000 | Ritaline® | 2 | | 2 |
| 2000-2005 | Ritaline® | 2 énurésies | | 2 |
| | Concerta® LP | 1 pollakiurie | 1 priapisme | 2 |
| 2006-2008 | Ritaline® | 1 amélioration de la dysurie 1 énurésie | 1 arrêt d'éjaculation précoce 1 chromaturie | 4 |
| | Concerta® LP | | 1 hématurie | 1 |
| 2009-2010 | Ritaline® | | 1 dysfonction érectile | 1 |
| | Concerta LP® | | 1 hématurie 1 dysfonction érectile | 2 |
| 2011 | Ritaline® | | | |
| | Concerta® LP | | | |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | | | |
| | Quasym® LP | | | |
| Total | | 7 | 7 | 14 |

Tableau 49 : Nombre d'affection du rein, des voies urinaires et troubles de la fonction sexuelle et de la fertilité sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Quasym® LP | Total |
|--------------------------|-----------|--------------|------------|-------|
| < 2000 | 2 | | | 2 |
| 2000-2005 | 2 | 2 | | 4 |
| 2006-2008 | 4 | 1 | | 5 |
| 2009-2010 | 1 | 2 | | 3 |
| 2011 | | | | 0 |
| Depuis commercialisation | 9 | 5 | 0 | 14 |

Affections hépatobiliaires (SOC)

Tableau 50 : Détail des affections hépatobiliaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Hépatite | Augmentation des transaminases | Hyperbilirubinémie | Total |
|-----------|--------------|----------|--------------------------------|--------------------|-------|
| < 2000 | Ritaline® | | | | |
| 2000-2005 | Ritaline® | | 3 | 1 | 4 |
| | Concerta® LP | | | | |
| 2006-2008 | Ritaline® | | 1 | 1 | 2 |
| | Concerta® LP | | | 1 | 1 |
| 2009-2010 | Ritaline® | 1 | 2 | | 3 |
| | Concerta LP® | | 1 | 1 | 2 |
| 2011 | Ritaline® | 1 | 1 | | 2 |
| | Concerta® LP | | | | 0 |
| | Quasym® LP | | | | 0 |
| Total | | 2 | 8 | 4 | 14 |

Tableau 51 : Nombre d'affections hépatobiliaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Quasym® LP | Total |
|--------------------------|-----------|--------------|------------|-------|
| < 2000 | | | | 0 |
| 2000-2005 | 4 | | | 4 |
| 2006-2008 | 2 | 1 | | 3 |
| 2009-2010 | 3 | 2 | | 5 |
| 2011 | 2 | | | 2 |
| Depuis commercialisation | 11 | 3 | 0 | 14 |

Affections de l'oreille et du labyrinthe (SOC) – Affections des voies aériennes supérieures (HLGT) - Troubles dentaires et gingivaux (HLGT),

Tableau 52 : Détail des atteintes oto-rhino-laryngologiques et/ou odontologiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Atteintes buccales | Atteintes dentaires et des gencives | Epistaxis | Atteintes auditives | Total |
|-----------|--|-------------------------|-------------------------------------|-----------|---------------------|-------|
| < 2000 | Ritaline® | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| 2000-2005 | Ritaline® | 1 hyperplasie gingivale | 1 dyschromie dentaire | | | 2 |
| | Concerta® LP | | | 1 | | 1 |
| 2006-2008 | Ritaline® | | 1 perte de dents de lait | | 1 baisse d'audition | 2 |
| | Concerta® LP | | 2 dyschromies dentaires | 1 | | 3 |
| 2009-2010 | Ritaline® | | 2 | | | 2 |
| | Concerta® LP | | | | | 0 |
| 2011 | Ritaline® | | 1 epulis | | | 1 |
| | Concerta® LP | | | | | |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | | | | | |
| | Quasym® LP | | | | | |
| Total | | 1 | 7 | 2 | 1 | 11 |

Tableau 53 : Nombre d'atteintes oto-rhino-laryngologiques et/ou odontologiques sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Quasym® LP | Total |
|---------------------------------|-----------|--------------|------------|-------|
| < 2000 | | | | 0 |
| 2000-2005 | 2 | 1 | | 3 |
| 2006-2008 | 2 | 3 | | 5 |
| 2009-2010 | 2 | | | 2 |
| 2011 | 1 | | | 1 |
| Depuis commercialisation | 7 | 4 | 0 | 11 |

Affections oculaires (SOC)

Tableau 54 : Détail des affections oculaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Divers | Total |
|-----------|--|--|-------|
| < 2000 | Ritaline [®] | | |
| 2000-2005 | Ritaline [®] | 2 colorations des lentilles de contact | 4 |
| | | 1 irritation oculaire | |
| | | 1 exophtalmie | |
| | Concerta [®] LP | 1 photopsie | 2 |
| | 1 fatigue oculaire | | |
| 2006-2008 | Ritaline [®] | 1 myodesopsie | 1 |
| | Concerta [®] LP | | 0 |
| 2009-2010 | Ritaline [®] | 1 dyschromatopsie | 1 |
| | Concerta [®] LP | 1 maculopathie | 2 |
| | | 1 dyschromatopsie | |
| | Association plusieurs formes pharmaceutiques | 1 dyschromatopsie | 1 |
| 2011 | Ritaline [®] | | |
| | Concerta [®] LP | | |
| | Quasym [®] LP | | |
| Total | | 11 | 11 |

Tableau 55 : Nombre d'affections oculaires sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline [®] | Concerta [®] LP | Association plusieurs formes pharmaceutiques | Quasym [®] LP | Total |
|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--|------------------------|-------|
| < 2000 | | | | | 0 |
| 2000-2005 | 4 | 2 | | | 6 |
| 2006-2008 | 1 | | | | 1 |
| 2009-2010 | 1 | 2 | 1 | | 4 |
| 2011 | | | | | 0 |
| Depuis commercialisation | 6 | 4 | 1 | 0 | 11 |

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (SOC)

Tableau 56 : Détail des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Asthme | Toux | Hypertension artérielle pulmonaire | Dyspnée | Total |
|-----------|--------------|--------|------|------------------------------------|---------|-------|
| < 2000 | Ritaline® | 1 | 2 | 1 | | 4 |
| 2000-2005 | Ritaline® | | | | 1 | 1 |
| | Concerta® LP | | 1 | | | 1 |
| 2006-2008 | Ritaline® | | | | | 0 |
| | Concerta® LP | | | | | 0 |
| 2009-2010 | Ritaline® | | | | | 0 |
| | Concerta® LP | | | | | 0 |
| 2011 | Ritaline® | | | | | 0 |
| | Concerta® LP | | | | | 0 |
| | Quasym® LP | | | | | 0 |
| Total | | 1 | 3 | 1 | 1 | 6 |

Tableau 57 : Nombre d'affections respiratoires, thoraciques et médiastinales sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Quasym® LP | Total |
|--------------------------|-----------|--------------|------------|-------|
| < 2000 | 4 | 0 | | 4 |
| 2000-2005 | 1 | 1 | | 2 |
| 2006-2008 | 0 | 0 | | 0 |
| 2009-2010 | 0 | 0 | | 0 |
| 2011 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Depuis commercialisation | 5 | 1 | 0 | 6 |

Investigations (SOC)

Tableau 58 : Détail des investigations sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Hyperkaliémie | Augmentation LDH | Total |
|-----------|--------------|---------------|------------------|-------|
| < 2000 | Ritaline® | | | 0 |
| 2000-2005 | Ritaline® | | | 0 |
| | Concerta® LP | | | 0 |
| 2006-2008 | Ritaline® | | | 0 |
| | Concerta® LP | | | 0 |
| 2009-2010 | Ritaline® | 2 | 1 | 3 |
| | Concerta® LP | | | |
| 2011 | Ritaline® | | | |
| | Concerta® LP | | | |
| | Quasym® LP | | | |
| Total | | 2 | 1 | 3 |

Tableau 59 : Nombre des investigations sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Quasym® LP | Total |
|--------------------------|-----------|--------------|------------|----------|
| < 2000 | 0 | 0 | | 0 |
| 2000-2005 | 0 | 0 | | 0 |
| 2006-2008 | 0 | 0 | | 0 |
| 2009-2010 | 3 | 0 | | 3 |
| 2011 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Depuis commercialisation | 3 | 0 | 0 | 3 |

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) (SOC)

Tableau 60 : Détail de tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | | Verrues vulgaires | Total |
|-----------|--------------|-------------------|----------|
| < 2000 | Ritaline® | | 0 |
| 2000-2005 | Ritaline® | | 0 |
| | Concerta® LP | | 0 |
| 2006-2008 | Ritaline® | | 0 |
| | Concerta® LP | | 0 |
| 2009-2010 | Ritaline® | | 0 |
| | Concerta® LP | | 0 |
| 2011 | Ritaline® | 2 | 2 |
| | Concerta® LP | | 0 |
| | Quasym® LP | | 0 |
| Total | | 2 | 2 |

Tableau 61 : Nombre de tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) sous méthylphénidate depuis sa mise sur le marché en France par année et produit au 31 décembre 2011.

| | Ritaline® | Concerta® LP | Quasym® LP | Total |
|--------------------------|-----------|--------------|------------|----------|
| < 2000 | | | | 0 |
| 2000-2005 | | | | 0 |
| 2006-2008 | | | | 0 |
| 2009-2010 | | | | 0 |
| 2011 | 2 | | | 2 |
| Depuis commercialisation | 2 | 0 | 0 | 2 |

16. Annexe 5 - RCP européen final de 2010 suite au CHMP du 27 mai 2009

ASSESSMENT REPORT UK/H/PSUR/0068/001

4.1 Therapeutic indications

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Methylphenidate is indicated as part of a comprehensive treatment programme for attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 6 years of age and over when remedial measures alone prove insufficient. Treatment must be under the supervision of a specialist in childhood behavioural disorders. Diagnosis should be made according to DSM-IV criteria or the guidelines in ICD-10 and should be based on a complete history and evaluation of the patient. Diagnosis cannot be made solely on the presence of one or more symptom.

The specific aetiology of this syndrome is unknown, and there is no single diagnostic test. Adequate diagnosis requires the use of medical and specialised psychological, educational, and social resources.

A comprehensive treatment programme typically includes psychological, educational and social measures as well as pharmacotherapy and is aimed at stabilising children with a behavioural syndrome characterised by symptoms which may include chronic history of short attention span, distractibility, emotional lability, impulsivity, moderate to severe hyperactivity, minor neurological signs and abnormal EEG. Learning may or may not be impaired.

Methylphenidate treatment is not indicated in all children with ADHD and the decision to use the drug must be based on a very thorough assessment of the severity and chronicity of the child's symptoms in relation to the child's age.

Appropriate educational placement is essential, and psychosocial intervention is generally necessary. Where remedial measures alone prove insufficient, the decision to prescribe a stimulant must be based on rigorous assessment of the severity of the child's symptoms. The use of methylphenidate should always be used in this way according to the licensed indication and according to prescribing / diagnostic guidelines.

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated under the supervision of a specialist in childhood and/or adolescent behavioural disorders.

Pre-treatment screening:

Prior to prescribing, it is necessary to conduct a baseline evaluation of a patient's cardiovascular status including blood pressure and heart rate. A comprehensive history should document concomitant medications, past and present co-morbid medical and psychiatric disorders or symptoms, family history of sudden cardiac/unexplained death and accurate recording of pre-treatment height and weight on a growth chart (see sections 4.3 and 4.4)

Ongoing monitoring:

Growth, psychiatric and cardiovascular status should be continuously monitored (see also Section 4.4).

□ Blood pressure and pulse should be recorded on a centile chart at each adjustment of dose and then at least every 6 months;

- height, weight and appetite should be recorded at least 6 monthly with maintenance of a growth chart;

- development of *de novo* or worsening of pre-existing psychiatric disorders should be monitored at every adjustment of dose and then least every 6 months and at every visit.

Patients should be monitored for the risk of diversion, misuse and abuse of methylphenidate.

Dose titration

Careful dose titration is necessary at the start of treatment with methylphenidate. Dose titration should be started at the lowest possible dose.

Other strengths of this medicinal product and other methylphenidate-containing products may be available.

{The MA Holder should describe the dose conversion (between formulations) and the dose titration steps that are relevant to the formulation and strength of their own methylphenidate product, in each methylphenidate SPC in the EU}

The maximum daily dosage of methylphenidate is *{to be completed nationally}*.

{for immediate-release/short-acting formulations of methylphenidate:}

The last doses should, in general, not be given within 4 hours before bedtime in order to prevent disturbances in falling asleep.

However, if the effect of the drug wears off too early in the evening, disturbed behaviour and/or inability to go to sleep may recur. A small evening dose may help to solve this problem.

The pros and cons of a small evening dose versus disturbances in falling asleep should be considered.

{for extended-release formulations of methylphenidate with durations of action of approximately 8 hours:}

{brand name} should not be taken too late in the morning as it may cause disturbances in sleep.

If the effect of the medicinal product wears off too early in the late afternoon or evening, disturbed behaviour and/or inability to go to sleep may recur.

A small dose of an immediate-release methylphenidate hydrochloride tablet late in the day may help to solve this problem. In that case, it could be considered that adequate symptom control might be achieved with a twice daily immediate release methylphenidate regimen.

The pros and cons of a small evening dose of immediate-release methylphenidate versus disturbances in falling asleep should be considered.

Treatment should not continue with {brand name} if an additional late dose of immediate-release methylphenidate is required, unless it is known that the same extra dose was also required for a conventional immediate-release regimen at equivalent breakfast/lunchtime dose.

The regimen that achieves satisfactory symptom control with the lowest total daily dose should be employed.

Long-term (more than 12 months) use in children and adolescents

The safety and efficacy of long term use of methylphenidate has not been systematically evaluated in controlled trials. Methylphenidate treatment should not and need not, be indefinite. Methylphenidate treatment is usually discontinued during or after puberty. The physician who elects to use methylphenidate for extended periods (over 12 months) in children and adolescents with ADHD should periodically re-evaluate the long term usefulness of the drug for the individual patient with trial periods off medication to assess the patient's functioning without pharmacotherapy. It is recommended that methylphenidate is de-challenged at least once yearly to assess the child's condition (preferable during times of school holidays). Improvement may be sustained when the drug is either temporarily or permanently discontinued.

Dose reduction and discontinuation

Treatment must be stopped if the symptoms do not improve after appropriate dosage adjustment over a one-month period. If paradoxical aggravation of symptoms or other serious adverse events occur, the dosage should be reduced or discontinued.

Adults

Methylphenidate is not licensed for use in adults in ADHD. Safety and efficacy have not been established in this age group.

Elderly

Methylphenidate should not be used in the elderly. Safety and efficacy has not been established in this age group.

Children under 6 years of age

Methylphenidate should not be used in children under the age of 6 years. Safety and efficacy in this age group has not been established.

4.3 Contraindications

Known sensitivity to methylphenidate or any of the excipients

- Glaucoma
- Pheochromocytoma
- During treatment with non-selective, irreversible monoamine oxidase (MAO) inhibitors, or within a minimum of 14 days of discontinuing those drugs, due to risk of hypertensive crisis (see section 4.5)
- Hyperthyroidism or Thyrotoxicosis

- Diagnosis or history of severe depression, anorexia nervosa/anorexic disorders, suicidal tendencies, psychotic symptoms, severe mood disorders, mania, schizophrenia, psychopathic/borderline personality disorder.
- Diagnosis or history of severe and episodic (Type I) Bipolar (affective) Disorder (that is not well-controlled)
- pre-existing cardiovascular disorders including severe hypertension, heart failure, arterial occlusive disease, angina, haemodynamically significant congenital heart disease, cardiomyopathies, myocardial infarction, potentially life-threatening arrhythmias and channelopathies (disorders caused by the dysfunction of ion channels).
- pre-existing cerebrovascular disorders cerebral aneurysm, vascular abnormalities including vasculitis or stroke

4.4 Special warnings and precautions for use

Methylphenidate treatment is not indicated in all children with ADHD and the decision to use the drug must be based on a very thorough assessment of the severity and chronicity of the child's symptoms in relation to the child's age.

Long-term use (more than 12 months) in children and adolescents

The safety and efficacy of long term use of methylphenidate has not been systematically evaluated in controlled trials. Methylphenidate treatment should not and need not, be indefinite. Methylphenidate treatment is usually discontinued during or after puberty. Patients on long-term therapy (i.e. over 12 months) must have careful ongoing monitoring according to the guidance in sections 4.2 and 4.4. for cardiovascular status, growth, appetite, development of *de novo* or worsening of pre-existing psychiatric disorders. Psychiatric disorders to monitor for are described below, and include (but are not limited to) motor or vocal tics, aggressive or hostile behaviour, agitation, anxiety, depression, psychosis, mania, delusions, irritability, lack of spontaneity, withdrawal and excessive perseveration.

The physician who elects to use methylphenidate for extended periods (over 12 months) in children and adolescents with ADHD should periodically re-evaluate the long term usefulness of the drug for the individual patient with trial periods off medication to assess the patient's functioning without pharmacotherapy. It is recommended that methylphenidate is de-challenged at least once yearly to assess the child's condition (preferably during times of school holidays). Improvement may be sustained when the drug is either temporarily or permanently discontinued.

Use in adults

Methylphenidate is not licensed for use in adults with ADHD. Safety and efficacy have not been established in this age group

Use in the elderly

Methylphenidate should not be used in the elderly. Safety and efficacy has not been established in this age group.

Use in children under 6 years of age

Methylphenidate should not be used in children under the age of 6 years. Safety and efficacy in this age group has not been established.

Cardiovascular status

Patients who are being considered for treatment with stimulant medications should have a careful history (including assessment for a family history of sudden cardiac or unexplained death or malignant arrhythmia,) and physical exam to assess for the presence of cardiac disease, and should receive further specialist cardiac evaluation if initial findings suggest such history or disease. Patients who develop symptoms such as palpitations, exertional chest pain, unexplained syncope, dyspnoea or other symptoms suggestive of cardiac disease during methylphenidate treatment should undergo a prompt specialist cardiac evaluation.

Analyses of data from clinical trials of methylphenidate in children and adolescents with ADHD showed that patients using methylphenidate may commonly experience changes in diastolic and systolic blood pressure of over 10 mmHg relative to controls. The short- and long-term clinical consequences of these cardiovascular effects in children and adolescents are not known, but the possibility of clinical complications cannot be excluded as a result of the effects observed in the clinical trial data. **Caution is indicated in treating patients whose underlying medical conditions might be compromised by increases in blood pressure or heart rate.** See section 4.3 for conditions in which methylphenidate treatment is contraindicated.

Cardiovascular status should be carefully monitored. Blood pressure and pulse should be recorded on a centile chart at each adjustment of dose and then at least every 6 months.

The use of methylphenidate is contraindicated in certain pre-existing cardiovascular disorders **unless specialist paediatric cardiac advice has been obtained (see Section 4.3 'Contraindications')**.

Sudden death and pre-existing cardiac structural abnormalities or other serious cardiac disorders

Sudden death has been reported in association with the use of stimulants of the central nervous system at usual doses in children, some of whom had cardiac structural abnormalities or other serious heart problems. Although some serious heart problems alone may carry an increased risk of sudden death, stimulant products are not recommended in children or adolescents with known cardiac structural abnormalities, cardiomyopathy, serious heart rhythm abnormalities, or other serious cardiac problems that may place them at increased vulnerability to the sympathomimetic effects of a stimulant medicine.

Misuse and Cardiovascular Events

Misuse of stimulants of the central nervous system may be associated with sudden death and other serious cardiovascular adverse events.

Cerebrovascular disorders

See section 4.3 for cerebrovascular conditions in which methylphenidate treatment is contraindicated. Patients with additional risk factors (such as a history of cardiovascular disease, concomitant medications that elevate blood pressure) should be assessed at every visit for neurological signs and symptoms after initiating treatment with methylphenidate.

Cerebral vasculitis appears to be a very rare idiosyncratic reaction to methylphenidate exposure. There is little evidence to suggest that patients at higher risk can be identified and the initial onset of symptoms may be the first indication of an underlying clinical problem. Early diagnosis, based on a high index of suspicion, may allow the prompt withdrawal of methylphenidate and early treatment. The diagnosis should therefore be considered in any patient who develops new neurological symptoms that are consistent with cerebral ischemia during methylphenidate therapy. These symptoms could include severe headache, numbness, weakness, paralysis, and impairment of coordination, vision, speech, language or memory..

Treatment with methylphenidate is not contraindicated in patients with hemiplegic cerebral palsy.

Psychiatric disorders

Co-morbidity of psychiatric disorders in ADHD is common and should be taken into account when prescribing stimulant products. In the case of emergent psychiatric symptoms or exacerbation of pre-existing psychiatric disorders, methylphenidate should not be given unless the benefits outweigh the risks to the patient.

Development or worsening of psychiatric disorders should be monitored at every adjustment of dose, then at least every 6 months, and at every visit; discontinuation of treatment may be appropriate.

Exacerbation of pre-existing Psychotic or manic symptoms

In psychotic patients, administration of methylphenidate may exacerbate symptoms of behavioural disturbance and thought disorder.

Emergence of new psychotic or manic symptoms

Treatment-emergent psychotic symptoms (visual/tactile/auditory hallucinations and delusions) or mania in children and adolescents without prior history of psychotic illness or mania can be caused by methylphenidate at usual doses. If manic or psychotic symptoms occur, consideration should be given to a possible causal role for methylphenidate, and discontinuation of treatment may be appropriate.

Aggressive or hostile behaviour

The emergence or worsening of aggression or hostility can be caused by treatment with stimulants. Patients treated with methylphenidate should be closely monitored for the emergence or worsening of aggressive behaviour or hostility at treatment initiation, at every dose adjustment and then at least every 6 months and every visit. Physicians should evaluate the need for adjustment of the treatment regimen in patients experiencing behaviour changes bearing in mind that upwards or downwards titration may be appropriate. Treatment interruption can be considered.

Suicidal tendency

Patients with emergent suicidal ideation or behaviour during treatment for ADHD should be evaluated immediately by their physician. Consideration should be given to the exacerbation of an underlying psychiatric condition and to a possible causal role of methylphenidate treatment. Treatment of an underlying psychiatric condition may be necessary and consideration should be given to a possible discontinuation of methylphenidate.

Tics

Methylphenidate is associated with the onset or exacerbation of motor and verbal tics. Worsening of Tourette's syndrome has also been reported. Family history should be assessed and clinical evaluation for tics or Tourette's syndrome in children should precede use of methylphenidate. Patients should be regularly monitored for the emergence or worsening of tics during treatment with

methylphenidate. **Monitoring should be at every adjustment of dose and then at least every 6 months or every visit.**

Anxiety, agitation or tension

Methylphenidate is associated with the worsening of pre-existing anxiety, agitation or tension. Clinical evaluation for anxiety, agitation or tension should precede use of methylphenidate and patients should be **regularly monitored for the emergence or worsening of these symptoms during treatment, at every adjustment of dose and then at least every 6 month or every visit.**

Forms of bipolar disorder

Particular care should be taken in using methylphenidate to treat ADHD in patients with comorbid bipolar disorder (including untreated Type I Bipolar Disorder or other forms of bipolar disorder) because of concern for possible precipitation of a mixed/manic episode in such patients. Prior to initiating treatment with methylphenidate, patients with comorbid depressive symptoms should be adequately screened to determine if they are at risk for bipolar disorder; such screening should include a detailed psychiatric history, including a family history of suicide, bipolar disorder, and depression. **Close ongoing monitoring is essential in these patients (see above 'Psychiatric Disorders' and section 4.2) . Patients should be monitored for symptoms at every adjustment of dose, then at least every 6 months and at every visit.**

Growth

Moderately reduced weight gain and growth retardation have been reported with the long-term use of methylphenidate in children.

The effects of methylphenidate on final height and final weight are currently unknown and being studied.

Growth should be monitored during methylphenidate treatment: height, weight and appetite should be recorded at least 6 monthly with maintenance of a growth chart. Patients who are not growing or gaining height or weight as expected may need to have their treatment interrupted.

Seizures

Methylphenidate should be used with caution in patients with epilepsy. Methylphenidate may lower the convulsive threshold in patient with prior history of seizures, in patients with prior EEG abnormalities in absence of seizures, and rarely in patients without a history of convulsions and no EEG abnormalities. If seizure frequency increases or new-onset seizures occur, methylphenidate should be discontinued.

Abuse, misuse and diversion

Patients should be carefully monitored for the risk of diversion, misuse and abuse of methylphenidate. Methylphenidate should be used with caution in patients with known drug or alcohol dependency because of a potential for abuse, misuse or diversion.

Chronic abuse of methylphenidate can lead to marked tolerance and psychological dependence with varying degrees of abnormal behaviour. Frank psychotic episodes can occur, especially in response to parenteral abuse.

Patient age, the presence of risk factors for substance use disorder (such as co-morbid oppositional-defiant or conduct disorder and bipolar disorder), previous or current substance abuse should all be taken into account when deciding on a course of treatment for ADHD.

Caution is called for in emotionally unstable patients, such as those with a history of drug or alcohol dependence, because such patients may increase the dosage on their own initiative.

For some high-risk substance abuse patients, methylphenidate or other stimulants may not be suitable and non-stimulant treatment should be considered.

Withdrawal

Careful supervision is required during drug withdrawal, since this may unmask depression as well as chronic over-activity. Some patients may require long-term follow up.

Careful supervision is required during withdrawal from abusive use since severe depression may occur.

Fatigue

Methylphenidate should not be used for the prevention or treatment of normal fatigue states.

Excipients: galactose/sucrose intolerance

This medicinal product contains lactose: patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

This medicinal product contains sucrose: patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrose-isomaltase insufficiency should not take this medicine

Choice of methylphenidate formulation

The choice of formulation of methylphenidate-containing product will have to be decided by the treating specialist on an individual basis and depends on the intended duration of effect.

Drug screening

This product contains methylphenidate which may induce a false positive laboratory test for amphetamines, particularly with immunoassay screen test.

Renal or hepatic insufficiency

There is no experience with the use of methylphenidate in patients with renal or hepatic insufficiency.

Haematological effects

The long-term safety of treatment with methylphenidate is not fully known. In the event of Leukopenia, thrombocytopenia, anaemia or other alterations, including those indicative of serious renal or hepatic disorders, discontinuation of treatment should be considered.

Potential for gastrointestinal obstruction

{This wording should be including only in SmPCs where it is appropriate, – see wording below :}

Because the *{Invented name}* tablet is nondeformable and does not appreciably change in shape in the gastrointestinal (GI) tract, it should not ordinarily be administered to patients with pre-existing severe GI narrowing (pathologic or iatrogenic) or in patients with dysphagia or significant difficulty in swallowing tablets. There have been rare reports of obstructive symptoms in patients with known strictures in association with the ingestion of drugs in nondeformable prolonged-release formulations. Due to the prolonged-release design of the tablet, *{Invented name}* should only be used in patients who are able to swallow the tablet whole. Patients should be informed that *{Invented name}* must be swallowed whole with the aid of liquids. Tablets should not be chewed, divided, or crushed. The medication is contained within a nonabsorbable shell designed to release the drug at a controlled rate. The tablet shell is eliminated from the body; patients should not be concerned if they occasionally notice in their stool something that looks like a tablet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interaction

It is not known how methylphenidate may effect plasma concentrations of concomitantly administered drugs. Therefore, caution is recommended at combining methylphenidate with other drugs, especially those with a narrow therapeutic window.

Methylphenidate is not metabolised by cytochrome P450 to a clinically relevant extent. Inducers or inhibitors of cytochrome P450 are not expected to have any relevant impact on methylphenidate pharmacokinetics. Conversely, the d- and l- enantiomers of methylphenidate do not relevantly inhibit cytochrome P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 or 3A.

However, there are reports indicating that methylphenidate may inhibit the metabolism of coumarin anticoagulants, anticonvulsants (e.g. phenobarbital, phenytoin, primidone) and some antidepressants (tricyclics and selective serotonin reuptake inhibitors). When starting or stopping treatment with methylphenidate, it may be necessary to adjust the dosage of these drugs already being taken and establish drug plasma concentrations (or for coumarin, coagulation times).

Pharmacodynamic interactions

Anti-hypertensive drugs

Methylphenidate may decrease the effectiveness of drugs used to treat hypertension.

Use with drugs that elevate blood pressure

Caution is advised in patients being treated with methylphenidate with any other drug that can also elevate blood pressure (see also sections on cardiovascular and cerebrovascular conditions in Section 4.4 Warnings and Precautions for use).

Because of possible hypertensive crisis, methylphenidate is contraindicated in patients being treated (currently or within the preceding 2 weeks) with non-selective, irreversible MAO-inhibitors (see section 4.3 Contraindications).

Use with alcohol

Alcohol may exacerbate the adverse CNS effects of psychoactive drugs, including methylphenidate. It is therefore advisable for patients to abstain from alcohol during treatment.

Use with halogenated anaesthetics

There is a risk of sudden blood pressure increase during surgery. If surgery is planned, methylphenidate treatment should not be used on the day of surgery.

Use with centrally acting alpha-2 agonists (e.g. clonidine)

Serious, adverse events, including sudden death, have been reported in concomitant use with clonidine. The safety of using methylphenidate in combination with clonidine or other centrally acting alpha-2 agonists has not been systematically evaluated.

Use with dopaminergic drugs

Caution is recommended when administering methylphenidate with dopaminergic drugs, including antipsychotics. Because a predominant action of methylphenidate is to increase extracellular dopamine levels, methylphenidate may be associated with pharmacodynamic interactions when co-administered with direct and indirect dopamine agonists (including DOPA and tricyclic antidepressants) or with dopamine antagonists including antipsychotics.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of methylphenidate in pregnant women.

Cases of neonatal cardiorespiratory toxicity, specifically foetal tachycardia and respiratory distress have been reported in spontaneous case reports.

Studies in animals have only shown evidence of reproductive toxicity at maternally toxic doses. (See section 5.3)

Methylphenidate is not recommended for use during pregnancy unless a clinical decision is made that postponing treatment may pose a greater risk to the pregnancy.

Lactation

Methylphenidate has been found in the breast-milk of a woman treated with methylphenidate

There is one case report of an infant who experienced an unspecified decrease in weight during the period of exposure but recovered and gained weight after the mother discontinued treatment with methylphenidate. A risk to the suckling child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from methylphenidate therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Methylphenidate can cause dizziness, drowsiness and visual disturbances including difficulties with accommodation, diplopia and blurred vision. It may have a moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients should be warned of these possible effects and advised that if affected, they should avoid potentially hazardous activities such as driving or operating machinery.

4.8 Undesirable effects

The table below shows all adverse drug reactions (ADRs) observed during clinical trials and post-market spontaneous reports with *{invented name}* and those, which have been reported with other methylphenidate hydrochloride formulations. If the ADRs with *{invented name}* and the methylphenidate formulation frequencies were different, the highest frequency of both databases was used.

Frequency estimate:

very common ($\geq 1/10$)

common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)

rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$)

very rare ($< 1/10,000$)

not known (cannot be estimated from the available data).

Infections and infestations

Common: Nasopharyngitis

Blood and lymphatic disorders

Very rare: Anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura

Unknown: Pancytopenia

Immune system disorders

Uncommon: hypersensitivity reactions such as angioneurotic oedema, anaphylactic reactions, auricular swelling, bullous conditions, exfoliative conditions, urticarias, pruritis, rashes and eruptions

Metabolism and nutritional disorders*

Common: anorexia, decreased appetite, moderately reduced weight and height gain during prolonged use in children*

Psychiatric disorders*

Very common: insomnia, nervousness

Common: anorexia, affect lability, aggression*, agitation*, anxiety*, depression*, irritability, abnormal behaviour

Uncommon: psychotic disorders*, auditory, visual, and tactile hallucinations*, anger, suicidal ideation*, mood altered, mood swings, restlessness, tearfulness, tics*, worsening of pre-existing tics or Tourette's syndrome*, hypervigilance, sleep disorder

Rare: mania*, disorientation, libido disorder

Very rare: suicidal attempt (including completed suicide)*, transient depressed mood*, abnormal thinking, apathy, repetitive behaviours, over-focussing,

Not known: delusions*, thought disturbances*, confusional state, dependence.

Cases of abuse and dependence have been described, more often with immediate release formulations (frequency not known)

Nervous system disorders

Very common: headache

Common: dizziness, dyskinesia, psychomotor hyperactivity, somnolence

Uncommon: sedation, tremor

Very rare: convulsions, choreo-athetoid movements, reversible ischaemic neurological deficit

Neuroleptic malignant syndrome (NMS; Reports were poorly documents and in most of cases, patients were also receiving other drugs, so the role of methylphenidate is unclear)

Not known: cerebrovascular disorders* (including vasculitis, cerebral haemorrhages, cerebrovascular accidents, cerebral arteritis, cerebral occlusion), grand mal convulsions*, migraine

Eye disorders

Uncommon: diplopia, blurred vision,

Rare: difficulties in visual accommodation, mydriasis, visual disturbance

Cardiac disorders*

Common: arrhythmia, tachycardia palpitations

Uncommon: chest pain

Rare: angina pectoris

Very rare: cardiac arrest, myocardial infarction

Not known: supraventricular tachycardia, bradycardia, ventricular extrasystoles, extrasystoles

Vascular disorders*

Common: hypertension

Uncommon:

Very rare: cerebral arteritis and/or occlusion, peripheral coldness, Raynaud's phenomenon

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Common: cough, pharyngolaryngeal pain

Uncommon: dyspnoea

Gastrointestinal disorders

Common: abdominal pain, diarrhoea, nausea, stomach discomfort, and vomiting – *{for inclusion in SmPCs for non-modified release formulations}: “these usually occur at the beginning of treatment and may be alleviated by concomitant food intake”, Dry mouth.*

Uncommon: constipation

Hepatobiliary disorders

Uncommon: hepatic enzyme elevations

Very rare: abnormal liver function, including hepatic coma

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: alopecia, pruritus, rash, urticaria

Uncommon: angioneurotic oedema, bullous conditions, exfoliative conditions

Rare: hyperhidrosis, macular rash, erythema

Very rare: erythema multiforme, exfoliative dermatitis, fixed drug eruption

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders

Common: arthralgia

Uncommon: myalgia, muscle twitching

Very rare: muscle cramps

Renal and urinary disorders

Uncommon: haematuria

Reproductive system and breast disorders

Rare: Gynaecomastia

General disorders and administration site conditions

Common: pyrexia, growth retardation during prolonged use in children*

Uncommon: chest pain, fatigue

Very rare: sudden cardiac death*

Not known: chest discomfort, hyperpyrexia

Investigations

Common: changes in blood pressure and heart rate (usually an increase)*, weight decreased*

Uncommon: cardiac murmur*, hepatic enzyme increased

Very rare: blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased, platelet count decreased, white blood count abnormal

*See Section 4.4 'Special warnings and precautions for use'

4.9 Overdose

When treating patients with overdose, allowances must be made for the delayed release of methylphenidate from methylphenidate formulations with extended durations of action.

Signs and symptoms

Acute overdose, mainly due to overstimulation of the central and sympathetic nervous systems, may result in vomiting, agitation, tremors, hyperreflexia, muscle twitching, convulsions (may be followed by coma), euphoria, confusion, hallucinations, delirium, sweating, flushing, headache, hyperpyrexia, tachycardia, palpitations, cardiac arrhythmias, hypertension, mydriasis and dryness of mucous membranes.

Treatment

There is no specific antidote to methylphenidate overdosage.

Treatment consists of appropriate supportive measures.

The patient must be protected against self-injury and against external stimuli that would aggravate overstimulation already present. If the signs and symptoms are not too severe and the patient is conscious, gastric contents may be evacuated by induction of vomiting or gastric lavage. Before performing gastric lavage, control agitation and seizures if present and protect the airway. Other measures to detoxify the gut include administration of activated charcoal and a cathartic. In the presence of severe intoxication, a carefully titrated dose of a benzodiazepine be given before performing gastric lavage.

Intensive care must be provided to maintain adequate circulation and respiratory exchange; external cooling procedures may be required for hyperpyrexia.

Efficacy of peritoneal dialysis or extracorporeal haemodialysis for overdose of methylphenidate has not been established.

Section 5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity

In life-time rat and mouse carcinogenicity studies, increased numbers of malignant liver tumours were noted in male mice only. The significance of this finding to humans is unknown.

Methylphenidate did not affect reproductive performance or fertility at low multiples of the clinical dose.

Pregnancy-embryonal/foetal development

Methylphenidate is not considered to be teratogenic in rats and rabbits. Foetal toxicity (i.e. total litter loss) and maternal toxicity was noted in rats at maternally toxic doses.