

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 10 octobre 2022

Par Mme SALVEZ Camille

**PRESCRIPTION DU METHYLPHENIDATE DANS LE TROUBLE-DEFICIT DE
L'ATTENTION-HYPERACTIVITE DE L'ADULTE AU CHU DE LILLE – BILAN DE
PHARMACOVIGILANCE**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry DINE
Professeur des Universités –
Praticien Hospitalier Centre Hospitalier Loos
Haubourdin
Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur Camille POTEY
Praticien hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) :

Monsieur le Docteur Dany CHEVALIER
Maître de Conférence des Universités
Faculté de Pharmacie de Lille

Madame le Docteur Louise CARTON
Praticien Hospitalo-Universitaire Centre
Hospitalier Universitaire de Lille, Faculté de
Médecine de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87

Mme	CARON-HOUE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87

M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements

A Monsieur le Professeur Thierry Dine,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Camille Potey,

Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse et pour la confiance que tu m'as accordée. J'ai été très heureuse de travailler avec toi et je tiens sincèrement à te remercier pour tous tes conseils avisés, ta disponibilité et ton soutien sans failles. Sois assurée de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Louise Carton,

Pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie chaleureusement de votre intérêt pour ce travail et d'avoir accepté d'évaluer cette thèse. Je tiens également à vous remercier pour m'avoir permis d'assister à vos consultations, j'ai pu entrapercevoir le côté pratique du sujet ainsi que la réalité du terrain et les difficultés relatives à ce trouble. Soyez assurée de tout mon respect et de toute ma considération.

A Monsieur le Docteur Dany Chevalier,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Sophie Gautier,

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse, pour ta relecture et tes précieux conseils pour la bonne réalisation de ce travail.

A l'équipe du CRPV,

Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant mon stage parmi vous. Merci pour votre accueil. Je garde un excellent souvenir bien que les circonstances n'étaient pas évidentes.

A ma famille,

A mes parents,

Merci de m'avoir soutenue jusqu'ici, sans vous je n'y serai jamais arrivée. Merci pour tous vos sacrifices, de m'avoir encouragée dans mes choix et de les avoir acceptés même si je sais qu'ils vous ont fait de la peine. Je ne vous remercierai jamais assez. Papa, merci pour toute ton aide, pour toutes les photocopies et tes compétences informatiques depuis la PACES. Maman, merci pour tout ton soutien indéfectible. J'espère vous rendre fiers.

A ma tante Agnès,

Merci pour tout ton soutien et tout ce que tu as fait pour moi. Je te rejoins parmi les Docteurs en pharmacie !

A mes grands-parents,

Merci pour tout l'amour dont vous m'avez entouré. Même si je me suis éloignée de vous géographiquement et que je n'ai pas été présente ces derniers temps, c'était pour la bonne cause.

A Sylvie et Patou,

Merci d'avoir toujours été présentes pour moi.

A mes amis d'enfance,

Chloé, François, Sélène et Océane. Je sais que je peux compter sur vous quoiqu'il arrive. Merci pour tout.

**A mes amis de la faculté de Lyon,
A mes amis rencontrés lors de la PACES,**

Estelle, Juliette, Matthieu merci d'avoir rendu ces deux années beaucoup moins pénibles. Nous ne nous voyons plus souvent mais je tiens à vous.

A mes amis rencontrés durant les années pharmacie,

Goran, Marion et Baptiste, merci pour ces bons moments. J'espère vous revoir bientôt.

Et aux pharmacopines,

Merci pour toutes ces années de faculté passées en votre compagnie, à nos soirées et à tous les bons moments. Merci d'être venues me voir à Lille, vous serez toujours les bienvenues. J'espère que notre amitié perdurera.

A mes amis Lillois aka les grosses moulas et leurs +1

Merci de m'avoir si bien accueillie dans la deuxième plus belle ville de France. Je vous remercie pour tous ces moments passés avec vous. J'espère de tout cœur que ce n'est que le début d'une longue amitié et que d'autres mariages, week-ends et voyages seront au programme.

A ma coloc en or,

Merci de m'avoir supportée. J'ai été ravie de partager nos galères avec toi et déguster tes bons petits plats.

A mes co-internes,

Merci pour le soutien durant les stages, tant dans les bons moments que dans les moments plus difficiles.

**A tous les services par lesquels je suis passée, pharmaciens, assistants,
préparateurs et technicien supérieur de laboratoire,**

Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A Antoine,

Merci pour ton soutien et à toutes les belles années à venir.

Table des matières

1	Introduction	19
2	Généralités	20
2.1	Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité	20
2.1.1	Historique	20
2.1.2	Définitions contemporaines du TDAH	20
2.1.3	Diagnostic et classifications	21
2.1.3.1	Présentations cliniques	21
2.1.3.2	Classification du TDAH	21
2.1.3.2.1	Selon le DSM-V	21
2.1.3.2.2	Selon la CIM	22
2.1.3.3	Epidémiologie du TDAH	22
2.1.4	Physiopathologie	23
2.1.4.1	Bases neurobiologiques	23
2.1.4.1.1	Dopamine et voies dopaminergiques	24
2.1.4.1.2	Noradrénaline et voies noradrénergiques	26
2.1.4.1.3	Autres systèmes impliqués	27
2.1.4.2	Facteurs de susceptibilité	27
2.1.4.2.1	Facteurs génétiques	27
2.1.4.2.2	Facteurs environnementaux	28
2.1.5	Particularités du TDAH chez l'adulte	29
2.2	Prise en charge thérapeutique	31
2.2.1	Volet médicamenteux	31
2.2.1.1	Médicaments psychostimulants	31
2.2.1.2	Médicaments non stimulants	32
2.2.2	Volet non médicamenteux	32
2.3	Le méthylphénidate	33
2.3.1	Mécanisme d'action	33
2.3.2	Pharmacocinétique	35
2.3.3	Facteurs de variabilité de la réponse	35
2.3.4	Interactions médicamenteuses	36
2.3.5	Effets indésirables	37
2.3.6	Modalités de prescription	37
2.3.7	Statut réglementaire du méthylphénidate en France	38
2.3.8	Utilisation du méthylphénidate en France	40
2.4	Prise en charge du TDAH de l'adulte au CHU de Lille	40
2.4.1	Le dispositif CAMTEA	40
2.4.2	Parcours du patient dans la CAMTEA-MPH	41
3	Méthodologie	44
3.1	Objectifs du travail	44
3.2	Observations de pharmacovigilance concernant les patients de la CAMTEA-MPH	44
3.2.1	Circuit d'enregistrement des observations de pharmacovigilance	44
3.2.2	Extraction des observations d'intérêt	46
3.3	Questions posées au CRPV concernant les patients de la CAMTEA-MPH	47
3.3.1	Circuit de traitement des questions de pharmacovigilance	47
3.3.2	Extraction des questions d'intérêt	47
3.4	Traitement des données récoltées	48

4	Résultats	49
4.1	Données recueillies sur la période 2016 – 2021	49
4.2	Observations : effets indésirables recueillis dans le cadre de la CAMTEA-MPH	49
4.2.1	Affections psychiatriques	53
4.2.2	Affections du système nerveux	55
4.2.3	Troubles du métabolisme et de la nutrition	56
4.2.4	Affections cardiaques	57
4.2.5	Affections gastro-intestinales	58
4.2.6	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	58
4.2.7	Affections oculaires	59
4.2.8	Affections vasculaires	60
4.2.9	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	61
4.2.10	Affections congénitales, familiales et génétiques	61
4.2.11	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	62
4.2.12	Affections de l'oreille et du labyrinthe	62
4.2.13	Affections des organes de reproduction et du sein	62
4.2.14	Investigations	63
4.3	Questions	63
4.3.1	Questions concernant une suspicion d'effet indésirable	64
4.3.2	Questions interactions médicamenteuses	66
4.3.2.1	Interactions avec des médicaments de la sphère psychiatrique	68
4.3.2.2	Interactions avec des médicaments de la sphère neurologique	70
4.3.2.3	Interactions avec des médicaments immunomodulateurs	72
4.3.2.4	Interactions avec des médicaments de la sphère cardiologique	72
4.3.2.5	Interactions avec des médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles	73
4.3.2.6	Interactions avec d'autres médicaments	73
4.3.3	Questions bon usage	74
4.3.3.1	Questions en lien avec la pharmacocinétique du méthylphénidate	74
4.3.3.2	Questions concernant des patients à terrain particulier	75
4.3.4	Questions grossesse et allaitement	76
5	Discussion	77
5.1	Particularités de l'utilisation du méthylphénidate chez l'adulte	77
5.2	Tolérance du méthylphénidate chez l'adulte	82
5.3	Apports de la CAMTEA-MPH	84
5.4	Forces et limites de l'étude	85
5.5	Perspectives	86
6	Conclusion	88
7	Annexes	89
8	Bibliographie	94

Index des figures

FIGURE 1: Les principales structures constitutives du réseau attentionnel cingulo-fronto-pariétal	24
FIGURE 2 : Représentation schématique du système dopaminergique.	26
FIGURE 3 : Structure chimique du méthylphénidate	33
FIGURE 4 : Modèle d'action du méthylphénidate sur le système dopaminergique	34
FIGURE 5 : Organisation générale de la CAMTEA-MPH	43
FIGURE 6 : Recueil des observations selon les critères d'inclusion et d'exclusion	50
FIGURE 7 : Sélection des questions selon les critères d'inclusion et d'exclusion	63

Index des tableaux

TABLEAU 1 : Spécialités de méthylphénidate disponibles en France.....	39
TABLEAU 2 : Observations et questions recueillies au CRPV de Lille de 2016 à 2021	49
TABLEAU 3 : Classification de l'ensemble des effets indésirables	53
TABLEAU 4 : Affections psychiatriques – caractéristiques des effets indésirables	53
TABLEAU 5 : Affections du système nerveux – caractéristiques des effets indésirables.....	56
TABLEAU 6 : Troubles du métabolisme et de la nutrition - caractéristiques des effets indésirables	56
TABLEAU 7 : Affections cardiaques - caractéristiques des effets indésirables ..	57
TABLEAU 8 : Affections gastro-intestinales - caractéristiques des effets indésirables.....	58
TABLEAU 9 : Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif - caractéristiques des effets indésirables.....	59
TABLEAU 10 : Affections oculaires - caractéristiques des effets indésirables ...	59
TABLEAU 11 : Affections vasculaires - caractéristiques concernant les effets indésirables.....	60
TABLEAU 12 : Troubles généraux et anomalies au site d'administration – caractéristiques des effets indésirables.....	61
TABLEAU 13 : Affections congénitales, familiales et génétiques - caractéristiques des effets indésirables.....	61
TABLEAU 14 : Affections de la peau et du tissu sous-cutané - caractéristiques des effets indésirables	62
TABLEAU 15 : Affections de l'oreille et du labyrinthe - caractéristiques des effets indésirables.....	62
TABLEAU 16 : Affections des organes de reproduction et du sein - caractéristiques des effets indésirables.....	63
TABLEAU 17 : Investigations - caractéristiques des effets indésirables	63

TABLEAU 18 : Répartition du type de questions et nombre d'enregistrements correspondants dans la BNPV	64
TABLEAU 19 : Classification des effets indésirables ayant donné lieu à question	65
TABLEAU 20 : Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses	68
TABLEAU 21 : Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses pour la sphère psychiatrique.....	69
TABLEAU 22 : Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses pour la sphère neurologique	70
TABLEAU 23 : Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses pour les immunomodulateurs	72
TABLEAU 24: Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses pour la sphère cardiologique	72
TABLEAU 25: Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses pour la sphère génito-urinaire et hormones sexuelles	73
TABLEAU 26: Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses – autres médicaments	73

Index des annexes

ANNEXE 1: Critères diagnostiques selon le DSM-V.....	89
ANNEXE 2: Critères diagnostiques selon le CIM-11	91
ANNEXE 3: Exemple d'une fiche dense	92

Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

ACDS : *Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale*

ADHD : *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

ATCD : Antécédent

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA : Association Américaine de Psychiatrie

ASRS : *Adult ADHD Self report Rating Scale*

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BDNF : *Brain-Derived Neurotrophic Factor* ou facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BNFC : *British National Formulary for Children*

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CAADID : *Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview*

CAMTEA : Consultation d'Avis Multidisciplinaires de Traitement d'Exception en Addictologie

CAMTEA-MPH : Consultation d'Avis Multidisciplinaires de Traitement d'Exception en Addictologie pour le Méthylphénidate

CEIP : Centre d'Evaluation et de l'Information sur la Pharmacodépendance

CES1 : Carboxylestérase 1

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM : Classification Internationale des Maladies

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DA : Dopamine

DBH : Dopamine β -Hydroxylase

DCI : Dénomination Commune Internationale

DIVA : *Diagnostic Interview for ADHD in adults*

DSM : *Diagnostic and Stastical Manual of Disorders*

ECG : Electrocardiogramme

EI : Effet Indésirable

FDA : *Food and Drug Administration*

HAS : Haute Autorité de Santé

HDM : Histoire De la Maladie

HLGT : *High Level Group Term* ou Groupe de termes de haut niveau

HLT : *High Level Term* ou Terme de haut niveau

I : score d'Imputabilité

IAM : interaction médicamenteuse

IC : Intervalle de confiance

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

LI : Libération Immédiate

LLT : *Lowest Level Term* ou terme de plus bas niveau

LM : Libération Modifiée

LP : Libération Prolongée

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MINI : *Mini International Neuropsychiatric Interview*

MTA : *Multimodal Treatment for ADHD*

MPH : Méthylphénidate

NICE : *National Institute for Health Care and Excellence*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PT : *Preferred Term* ou terme préférentiel

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ou Résumé des Caractéristiques du Produit

SMR : Service Médical Rendu

SOC : *System Class Organ* ou Système Classe-Organe

TCC : Thérapies Cognitivo-Comportementales

TDHA : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

TSH : Thyroéostimuline

VMAT-2: Transporteur de Monoamine Vésiculaire de type 2

WFRIS : *Weiss Functional Inventory Rating Scale*

WURS : *Wender Utah Rating Scale*

1 INTRODUCTION

Le trouble déficitaire de l'attention (TDAH) est un trouble fréquent chez l'enfant. Il s'agit d'un trouble du neurodéveloppement dont l'étiologie demeure incertaine et semble multifactorielle. La reconnaissance du TDAH chez l'adulte est plus récente, bien qu'il s'agisse d'une situation clinique relativement fréquente. La prise en charge chez l'adulte reste peu développée en France.

La seule molécule indiquée dans la prise en charge du TDAH de l'adulte est le méthylphénidate. Il s'agit d'un médicament psychostimulant historiquement indiqué uniquement chez l'enfant à partir de 6 ans et plus. Ce n'est que depuis avril 2021 que la Ritaline LP® a obtenu une AMM chez l'adulte. L'obtention de l'AMM est une avancée pour les patients adultes atteints de TDAH. L'absence de remboursement du méthylphénidate constituait une perte de chance pour ces patients, dont la situation financière est souvent précaire. Ainsi, en plus du retard diagnostique et de l'absence de prise en charge précoce, de nombreux patients se retrouvaient par la suite privés d'un traitement médicamenteux adapté lié à une contrainte économique (1). Par ailleurs, l'AMM pose un cadre de restriction des conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate en vue de limiter le mésusage et l'usage détourné de la molécule, et sécurise ainsi son usage. En effet, le méthylphénidate est soumis aux règles de prescription des stupéfiants, compte tenu de ses propriétés psychostimulantes et de sa structure chimique apparentée aux amphétamines.

La prescription hors-AMM était la seule possibilité pour initier un traitement médicamenteux chez un patient diagnostiqué TDAH à l'âge adulte. Pour pallier les difficultés engendrées par la prescription hors-AMM, un dispositif, la CAMTEA-MPH (Consultation d'Avis Multidisciplinaires de Traitement d'Exception en Addictologie Méthylphénidate), a été mis en place au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Lille en novembre 2016, avec notamment pour objectif le suivi de la tolérance de la molécule.

Ce travail a pour objectif d'analyser les données de pharmacovigilance liées au méthylphénidate, recueillies dans le cadre de la CAMTEA-MPH de novembre 2016 jusqu'à l'obtention de l'AMM en avril 2021. Une analyse de ces données a été réalisée afin de donner un aperçu des particularités liées à l'utilisation du méthylphénidate chez le patient adulte traité pour TDAH.

2 GENERALITES

2.1 Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

2.1.1 Historique

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un des troubles du neurodéveloppement les plus fréquents et les plus étudiés chez l'enfant. Il est un objet d'intérêt depuis la fin du XVIII^{ème} siècle (2), où l'on retrouve les premières références littéraires évoquant un trouble se rapprochant du TDAH tel que caractérisé de nos jours.

A partir du début du XX^{ème} siècle, de nombreux travaux sur l'hyperactivité proposent déjà une description assez proche de sa définition actuelle. La deuxième version du DSM publiée en 1974 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ouvrage de référence publié par l'Association Américaine de Psychiatrie – APA) définit pour la première fois le syndrome hyperkinétique de l'enfance. Il s'agit d'une classification de référence des troubles mentaux et psychiatriques. Puis en 1980, le DSM-III détermine la terminologie actuelle de « trouble déficit de l'attention avec hyperactivité » et propose les premiers critères diagnostiques du trouble. Les critères « hyperkinésie » et « déficit de l'attention » sont pris en compte avec la même pondération (3).

2.1.2 Définitions contemporaines du TDAH

Deux courants de pensée français et anglo-saxons divergents ont longtemps subsisté. Cette divergence se retrouvait dans la terminologie employée : « l'instabilité psychomotrice » était évoquée dans les travaux français tandis que les anglo-saxons utilisaient le terme « hyperkinésie » (4).

D'un côté, dans le modèle français, le courant psychanalytique prône une origine purement neurobiologique de « l'instabilité ». Celle-ci est rapprochée à un trouble affectif et social où l'environnement représente un facteur primordial. Le rôle de la psychothérapie est donc central. De l'autre côté, le modèle anglo-saxon retient une base neurologique avec l'observation de lésions au niveau du cortex frontal. La prise en charge médicamenteuse est alors privilégiée.

Cela a conduit à des prises en charge différentes même si tous s'accordent à dire que la prise en charge doit être pluridisciplinaire. Dernièrement, la recherche sur le TDAH sur le plan neurobiologique a rapporté des données en neuro-imagerie et en génétique moléculaire permettant l'émergence des théories neurocognitives.

Il est maintenant bien admis que le TDAH est un phénomène complexe, relevant de plusieurs mécanismes constitutionnels et environnementaux. Le TDAH n'est pas lié à une maladie neurologique sous-jacente et est un trouble du comportement (5).

2.1.3 Diagnostic et classifications

2.1.3.1 Présentations cliniques

Le tableau clinique du TDAH associe une triade de symptômes dont l'intensité varie selon les patients :

- le déficit de l'attention : l'incapacité à maintenir son attention, à terminer une tâche, les oublis fréquents, la distractibilité, le refus ou l'évitement de tâches exigeant une attention accrue ;
- l'hyperactivité motrice : une agitation incessante, l'incapacité à rester en place lorsque les conditions l'exigent ;
- l'impulsivité : la difficulté à attendre, le besoin d'agir, la tendance à interrompre les activités des autres.

Suivant les symptômes présentés, trois présentations cliniques sont classiquement définies :

- une forme avec trouble de l'attention prédominante
- une forme avec hyperactivité/impulsivité prédominante
- une forme dite « combinée » associant les deux tableaux (troubles attentionnels et hyperactivité et/ou impulsivité associée).

Ces symptômes sont considérés comme pathologiques lorsqu'ils perdurent dans le temps et ont un effet délétère sur l'enfant et son environnement. Le TDAH doit être pris en charge de façon pluridisciplinaire lorsque ces symptômes altèrent le fonctionnement social, scolaire et la qualité de vie de l'enfant ou de l'adolescent (6).

Le diagnostic doit être posé par un psychiatre spécialisé, un pédiatre ou tout autre professionnel de santé dûment qualifié, avec une évaluation clinique et psychosociale complète du patient. Il convient d'évoquer les comportements et symptômes dans les différents domaines et contextes de la vie quotidienne du patient. Les symptômes doivent causer un handicap psychologique, social et/ou éducatif, ou professionnel, évalués en entretien et/ou par observation directe dans de multiples contextes. Ils doivent être envahissants, c'est-à-dire se manifester dans au moins deux contextes distincts (sociaux, familiaux, éducatifs et/ou professionnels) (4,7).

2.1.3.2 Classification du TDAH

2.1.3.2.1 Selon le DSM-V

Au niveau international, il existe actuellement deux principales classifications diagnostiques utilisées dans les troubles psychiatriques.

La première, dédiée uniquement aux troubles psychiatriques, est le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). La 5^{ème} version (annexe 1) a été publiée en 2013 (3). Les critères de diagnostic du TDAH y sont définis : six critères concernant l'inattention et/ou six critères concernant l'hyperactivité - l'impulsivité doivent être remplis parmi neuf critères chacun, afin de pouvoir évoquer un diagnostic de TDAH. Les symptômes doivent persister depuis plus de 6 mois et doivent être présents dans au moins deux environnements distincts. Une gêne dans la vie quotidienne de l'enfant, aussi bien au niveau social qu'au niveau scolaire doit être mise en évidence.

Des modifications ont été apportées dans cette 5^{ème} révision par rapport aux versions précédentes. Le TDAH est désormais intégré dans les troubles neurodéveloppementaux. L'âge limite de diagnostic a été étendu à 12 ans, contre 7 ans précédemment, c'est-à-dire que les symptômes doivent survenir avant l'âge de 12 ans (4).

2.1.3.2.2 Selon la CIM

La deuxième classification est la Classification Internationale des Maladies ou CIM, publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (8). Il s'agit d'une classification générale concernant les maladies ainsi que leurs symptômes associés. Dans la 11^{ème} version (janvier 2022), elle classe le TDAH dans le chapitre 6 intitulé « Troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux » puis dans le sous-chapitre « troubles neurodéveloppementaux ». A noter que le terme de « TDAH » fait son apparition dans la CIM-11. En effet, dans la 10^{ème} version, les critères utilisés aboutissaient au diagnostic du « trouble hyperkinétique ».

La CIM-11, en comparaison à la CIM-10, est beaucoup plus proche des critères diagnostiques du DSM-V. En effet, le TDAH y est défini par la persistance des troubles d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité durant au moins 6 mois, avec un impact négatif direct sur le fonctionnement scolaire, professionnel ou social (annexe 2).

2.1.3.3 Epidémiologie du TDAH

Une méta-analyse parue en 2007, reprenant des données internationales publiées de 1978 à 2005, montrait une grande variabilité du taux de prévalence entre les pays en fonction des critères diagnostiques utilisés. Ainsi, l'utilisation des critères du DSM-III-R ou de la CIM-10 amenait à des taux de prévalence significativement plus faibles qu'avec les critères du DSM-IV (9). De plus, malgré l'existence de ces outils, une part importante de subjectivité persiste dans la pose du diagnostic de TDAH. En raison de

l'absence de tests biologiques spécifiques, le diagnostic du TDAH reste à l'heure actuelle clinique et observationnel.

Ainsi, de par sa complexité, il est difficile d'établir une prévalence précise du TDAH, néanmoins, elle peut être estimée entre 2 à 26% en fonction des pays et des critères diagnostiques retenus (10). Une méta-analyse dont l'objectif était d'identifier les causes de variabilité des prévalences du TDAH a établi que les variabilités de prévalence d'un pays à l'autre s'expliquent principalement par la variabilité des critères de diagnostic et des méthodes employées d'une étude à l'autre, plus que par des différences géographiques (9). Cette étude estimait à 5,29% la prévalence du TDAH à l'échelle mondiale. En France, une étude réalisée en 2011 chez des enfants âgés de 6 à 12 ans rapportait une prévalence estimée à 3,5% (11).

La difficulté à évaluer la prévalence du TDAH est liée à des difficultés sous-jacentes dans le diagnostic de ce trouble, qui par ailleurs présente une grande hétérogénéité de la symptomatologie présentée par les patients TDAH.

2.1.4 Physiopathologie

L'étiologie du TDAH reste indéterminée et est vraisemblablement multifactorielle. Diverses hypothèses ont été émises afin de rendre compte à la fois de la concomitance des symptômes caractéristiques du TDAH mais également de sa grande hétérogénéité clinique.

2.1.4.1 Bases neurobiologiques

Des études en imagerie cérébrale ont montré des différences de volumes de certaines parties du cerveau chez les patients TDAH n'ayant jamais reçu de traitement médicamenteux. Ainsi, un volume moindre de matière blanche au niveau des lobes frontaux, pariétaux et temporaux était observé par rapport à des sujets témoins. Cette différence n'est plus vérifiée chez les patients traités au long cours (12,13). Des études menées chez des adultes atteints de TDAH ont également montré des anomalies de la matière grise dans plusieurs zones du cerveau, notamment les zones frontale et préfrontale droites, le cingulum antérieur, les ganglions de la base (comprenant le noyau accumbens, le noyau caudé et le putamen) et le cervelet (figure 1), certaines recherches préliminaires montrant également des anomalies du cortex visuel. Ainsi, les déficits structurels observés dans le TDAH ne semblent pas limités à des régions spécifiques mais impliquent des interconnexions entre des réseaux cérébraux à plus grande échelle (14).

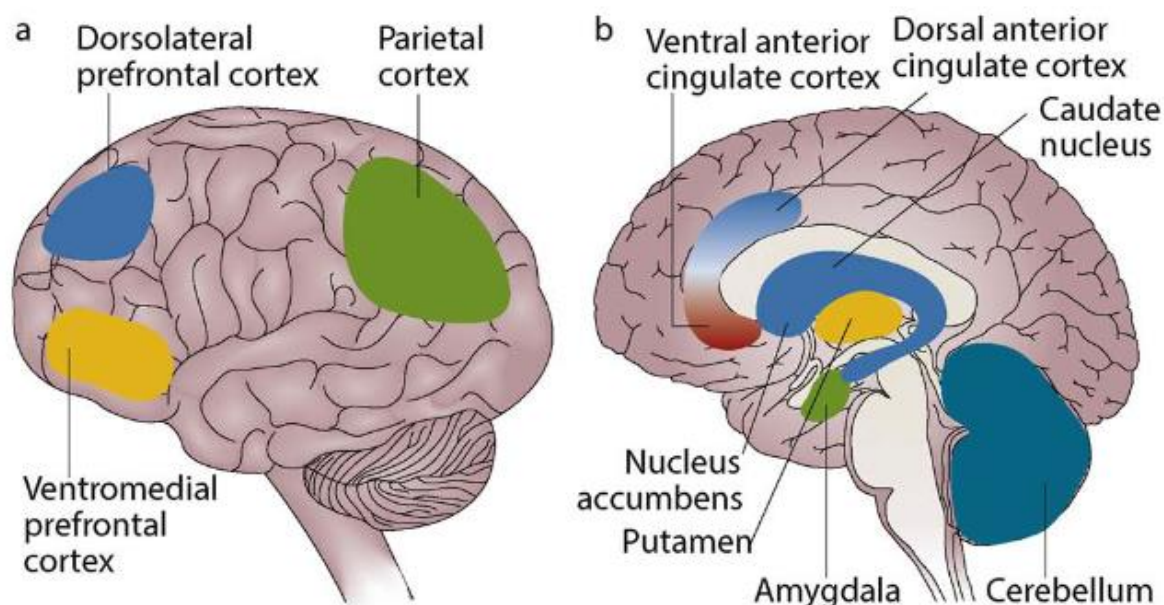


FIGURE 1: Les principales structures constitutives du réseau attentionnel cingulo-fronto-pariétal : ces zones sont le siège d'altérations en imagerie structurale ou fonctionnelle dans le TDAH.

(a) Les régions corticales sont impliquées dans le TDAH (« Dorsolateral prefrontal cortex » : cortex préfrontal dorsolatéral ; « ventromedial prefrontal cortex » : cortex préfrontal ventromédian ; « parietal cortex » : cortex pariétal). (b) Représentation des structures sous-corticales du cerveau (vue médiane) également impliquées dans le TDAH (« ventral anterior cingulate cortex » : cortex cingulaire antérieur ventral ; « dorsal anterior cingulate cortex » : cortex cingulaire antérieur dorsal ; « caudate nucleus » : noyau caudé ; « nucleus accumbens » : noyau accumbens ; « amygdala » : amygdale ; « cerebellum » : cervelet). D'après Faraone et al., 2018 (15).

Différents neurotransmetteurs semblent impliqués dans le TDAH, notamment la dopamine et la noradrénaline.

2.1.4.1.1 Dopamine et voies dopaminergiques

La dopamine joue un rôle de régulation au niveau du cortex préfrontal. En fonction des voies cérébrales impliquées, la dopamine influera sur la régulation des fonctions exécutives et des fonctions motrices (15). Les cibles thérapeutiques dopaminergiques dans le traitement du TDAH sont le transporteur dopaminergique DAT et les récepteurs dopaminergiques D1 post-synaptiques et D2, autorécepteurs présynaptiques (15). Situé sur le neurone présynaptique, le DAT recapture de la dopamine présente dans la fente synaptique. La dopamine est alors séquestrée dans des vésicules synaptiques avant d'être libérée ultérieurement.

Le récepteur D2 est un autorécepteur présynaptique et a pour fonction la régulation de la quantité de dopamine dans la fente synaptique, en la recapturant si elle est

présente en trop grande quantité. Le récepteur D1 est un récepteur post-synaptique, participant à la transmission synaptique entre les neurones.

Plusieurs systèmes dopaminergiques seraient hypofonctionnels chez le patient présentant un TDAH.

- Voie mésocorticale

La voie mésocorticale (figure 2) s'étend de l'aire tegmentale ventrale jusqu'au cortex préfrontal et est impliquée dans le circuit de la récompense. Le cortex préfrontal est le siège des fonctions cognitives supérieures dites fonctions exécutives : le langage, la mémoire de travail, l'organisation et le raisonnement. Ainsi, la perturbation de cette voie serait responsable d'un déficit du contrôle de l'inhibition conduisant à une dérégulation cognitive et comportementale et donc aux symptômes du TDAH (16). Un dysfonctionnement de ce circuit pourrait aussi causer des difficultés à produire des réponses orientées et entraînerait une faible attention envers une cible, avec en plus des difficultés de planification (17).

- Voie mésolimbique

Elle a pour origine l'aire tegmentale ventrale et se termine au niveau du noyau accumbens (figure 2) qui met en relation le système limbique, siège des émotions, avec les noyaux gris centraux impliqués dans la planification cognitive et motrice. Cette voie est impliquée dans les processus cognitifs liés à la récompense et à l'aversion. Son hypofonctionnement serait responsable de l'aversion pour le délai de réponse ou l'intolérance à l'attente (16,17) et pourrait expliquer tant les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité que d'inattention. Un dysfonctionnement de la voie mésolimbique se manifesterait également par un déficit d'attention soutenue et augmenterait la variabilité des comportements, avec une difficulté à inhiber les réponses (17).

- Voie nigrostriée

Cette voie (figure 2) a pour origine le locus niger, intervenant dans le contrôle de la motricité, et se projette dans le striatum, élément central du circuit de la récompense, des fonctions exécutives et de la motricité automatique (18). Son dysfonctionnement entraînerait une altération de la modulation des fonctions motrices ainsi que des difficultés d'apprentissage des habiletés non déclaratives (ou inconscientes), et de la mémoire. Cela pourrait entraîner à terme un retard apparent du développement de l'enfant (17).

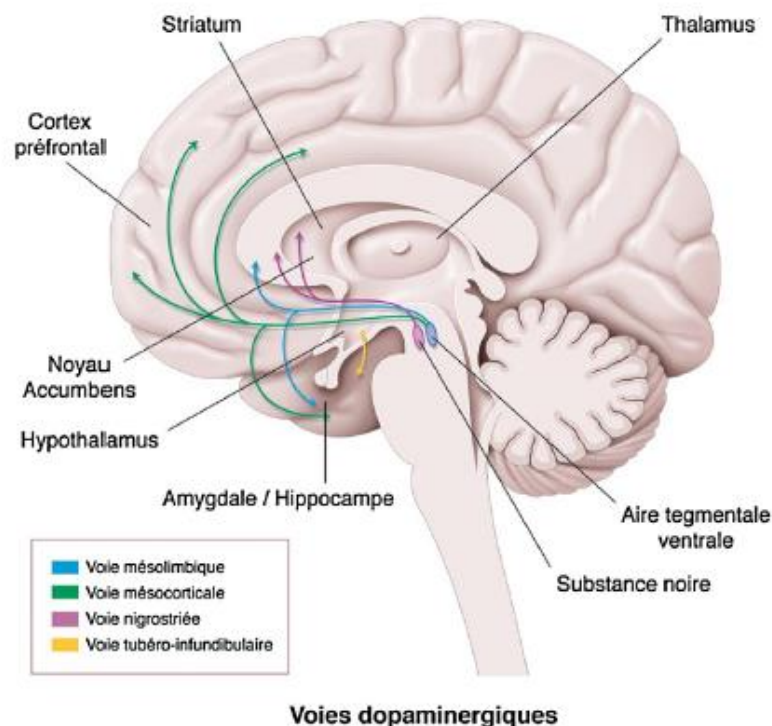


FIGURE 2 : Représentation schématique du système dopaminergique.
D'après Tritschler et al., 2017 (19).

2.1.4.1.2 Noradrénaline et voies noradrénergiques

Les cibles thérapeutiques noradrénergiques dans le traitement du TDAH sont le transporteur noradrénergique NET et les récepteurs α_2 -adrénergiques. Le NET est un transporteur sélectif de la noradrénaline et permet sa recapture dans le neurone pré-synaptique. Les récepteurs α_2 sont situés à la fois sur les neurones pré-synaptiques et sur les neurones post-synaptiques. La stimulation des récepteurs pré-synaptiques α_2 majore le rétrocontrôle négatif empêchant notamment la libération de noradrénaline (20).

Le système dopaminergique est lié au système noradrénergique au niveau du locus coeruleus, jouant un rôle activateur important du niveau d'attention (10). Les concentrations plasmatiques de noradrénaline peuvent être significativement augmentées chez les enfants atteints de TDAH présentant des troubles de la lecture et d'autres troubles cognitifs par rapport aux enfants atteints de TDAH sans difficultés d'apprentissage (17). Il existe aussi des données allant dans le sens d'un hypofonctionnement noradrénergique (10). En particulier, les psychostimulants qui sont efficaces dans le traitement du TDAH ont une action inhibitrice sur la recapture

de la noradrénaline. D'autres molécules comme la clonidine, agoniste α_2 adrénergique, ou l'atomoxétine, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, ont aussi un effet bénéfique sur les symptômes du TDAH.

2.1.4.1.3 Autres systèmes impliqués

Les systèmes sérotoninergiques et cholinergiques seraient également impliqués, car liés de façon étroite au système dopaminergique. Une réduction de l'activité sérotoninergique centrale entraîne une mauvaise régulation des impulsions et un comportement agressif (17). L'acétylcholine est un neurotransmetteur impliqué dans les processus cognitifs notamment la mémoire et l'apprentissage. De plus, le fait que les adolescents et les adultes atteints de TDAH consomment du tabac dans des proportions significativement plus élevées que les personnes ne présentant pas ce trouble a conduit à s'intéresser au système cholinergique nicotinique (21). Des agonistes cholinergiques, tels que la nicotine, ont présenté des effets procognitifs mais n'ont pas été développés en tant qu'agents thérapeutiques, en raison d'un profil d'effets indésirables non favorable (18). Des études neurogénétiques récentes indiquent que le système cholinergique pourrait être altéré chez les personnes atteintes d'un TDAH, par des modifications de sous-types de récepteurs cholinergiques nicotiniques spécifiques. Néanmoins l'implication du système cholinergique dans le TDAH n'est pas complètement élucidée (21).

2.1.4.2 Facteurs de susceptibilité

Il existe différentes hypothèses portant sur :

- l'hérabilité du TDAH et l'existence de facteurs de risque génétique ;
- l'importance de certains facteurs environnementaux.

2.1.4.2.1 Facteurs génétiques

Diverses études en population ont montré une plus grande incidence du TDAH dans les familles où un enfant présente un TDAH, par rapport à des familles témoins. Il semble donc exister une part génétique dans la survenue du TDAH. Ainsi, dans la littérature, cette hérabilité génétique est estimée entre 50 et 98% selon les études (22). Une revue de la littérature parue en 2005 a étudié le TDAH chez les jumeaux. L'hérabilité a été estimée à 76% après analyse de 20 études chez les vrais jumeaux. Ce taux tombe entre 30 et 50% chez les faux jumeaux (23). D'autres études nuancent ce taux d'hérabilité et l'estiment plutôt aux alentours de 30% (24).

Bien que les études sur les jumeaux semblent montrer que le TDAH est une affection hautement héréditaire, les études de génétique moléculaire suggèrent que l'architecture génétique du TDAH est complexe (23). Sur un plan plus fondamental, ces études s'orientent vers divers gènes candidats, impliqués dans le système des monoamines, du fait de l'observation de l'atténuation rapide de certains symptômes du TDAH en cas d'exposition à des stimulants bloquant la recapture de dopamine et de noradrénaline. Ainsi, il en ressort l'implication potentielle de 7 gènes candidats (12,13,23) :

- les gènes DRD4 et DRD5, codant pour les récepteurs dopaminergiques D4 et D5 ;
- le gène DAT1, codant pour le transporteur de la dopamine ;
- le gène DBH, codant pour la dopamine β -hydroxylase, enzyme responsable de la conversion de la dopamine en noradrénaline ;
- le gène 5-HTT, codant pour le transporteur de la sérotonine ;
- le gène HTR1B, codant pour le récepteur de la sérotonine 5-HT1B ;
- le gène SNAP-25 codant pour une protéine participant à la formation du complexe vésicule synaptique/membrane plasmique.

Toutefois, la présence de ces polymorphismes ne signe pas obligatoirement un TDAH (25). Environ 30% de l'hérédité du TDAH serait expliquée par une variation génétique commune (14). Les études de génétique moléculaire dans le TDAH de l'adulte sont moins avancées, mais elles devraient confirmer certaines associations génétiques identifiées dans l'enfance, et permettre de trouver d'autres associations génétiques liées à la persistance ou à la rémission du TDAH à l'âge adulte (14).

2.1.4.2.2 Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent également un rôle dans le développement du TDAH. Les symptômes du TDAH étant variés, avec une apparition dès la petite enfance, une influence de l'environnement ne peut être exclue. Ainsi, une exposition à l'alcool et au tabac durant la grossesse ainsi qu'une exposition chronique au plomb pendant l'enfance semblent corrélées à un risque plus important de survenue de TDAH (26). Par exemple, une revue de la littérature a analysé 24 études publiées entre 1973 et 2002, toutes indiquant une augmentation du risque de TDAH chez l'enfant dont la mère fumait du tabac durant la grossesse (27). D'autres facteurs ont également été proposés, tels que (10,28) :

- naissance prématurée, petit poids de naissance ;
- malnutrition ;
- maltraitance durant l'enfance ;
- faible niveau socioéconomique et faible niveau d'éducation des parents ;
- troubles mentaux présents chez les parents (dépression maternelle, personnalité antisociale) ;
- maternité précoce ;
- mère isolée élevant seule son enfant ;
- excès d'écrans (télévision) entre un et trois ans.

2.1.5 Particularités du TDAH chez l'adulte

Le TDAH de l'adulte, dont la prévalence estimée est de 4,4% (29), inclut les patients diagnostiqués TDAH durant l'enfance et dont le trouble persiste à l'âge adulte ainsi que les patients diagnostiqués pour la première fois à l'âge adulte et dont le trouble était dans la plupart des cas présent durant l'enfance mais non identifié et/ou bien compensé. Il est estimé que la symptomatologie persiste à l'âge adulte chez 30 à 65% des patients (1,30).

Le TDAH de l'adulte est caractérisé, comme chez l'enfant, par l'association de symptômes d'inattention, d'hyperactivité et/ou d'impulsivité. Les données sont en faveur d'une persistance du TDAH tout au long de la vie, soit sous sa forme complète, soit avec la persistance de certains symptômes. La forme combinée reste la forme de TDAH la plus fréquente à l'âge adulte, bien qu'une des particularités chez l'adulte consisterait en une régression de l'hyperactivité et de l'impulsivité. Les difficultés attentionnelles deviennent plus prononcées et impactent plus fortement les patients adultes (1,31). Les symptômes liés à l'hyperactivité deviennent à l'âge adulte plus cognitifs que dans l'enfance, souvent décrits comme un flot idéique difficile à interrompre. L'instabilité motrice de l'enfant laisse place à un besoin irrépressible de bouger et de s'occuper. Des difficultés à se détendre et mettre son esprit au repos sont également fréquentes. L'impulsivité se manifeste par une impatience physique et verbale, par une propension à couper la parole par exemple. Cette impulsivité peut conduire à de réelles difficultés professionnelles (abandon de poste, changement d'emplois fréquent par lassitude) mais aussi à des relations affective et amicale problématiques ou encore à des comportements à risque (excès de vitesse ou consommation de substances psychoactives, rapports sexuels non protégés, difficultés avec l'autorité).

En dehors de la triade symptomatique, le patient adulte souffre également de troubles dysexécutifs et de dysrégulation émotionnelle. Les troubles dysexécutifs se traduisent par des difficultés organisationnelles : défaut d'anticipation et de planification, difficultés dans la gestion du temps et la hiérarchisation des tâches. La dysrégulation émotionnelle se traduit quant à elle par une hyperréactivité et une labilité émotionnelle, entraînant une irritabilité accrue et des accès de colère. La dysrégulation émotionnelle, lorsqu'elle est marquée, peut rendre le diagnostic différentiel moins aisé, notamment avec les troubles de l'humeur et de la personnalité. Une autre difficulté dans le diagnostic du TDAH, ainsi que dans l'élimination de diagnostics différentiels, réside dans l'association fréquente de troubles comorbides psychiatriques et addictifs.

Le DSM-V introduit les critères diagnostiques du TDAH chez l'adulte et prend en considération le fait que le nombre total des symptômes peut diminuer avec l'âge. Cependant, le DSM-V précise qu'un tableau clinique significatif doit être présent avant l'âge de 12 ans pour qu'un diagnostic puisse être posé à l'âge adulte. Des auteurs ont toutefois évoqué une possible apparition du TDAH à l'âge adulte uniquement, correspondant à un TDAH *de novo* (32,33). Cette théorie va à l'encontre de la théorie de l'origine neurodéveloppementale du TDAH. Elle n'est pas validée et reste discutée, d'autant plus qu'il est difficile de faire la distinction avec des symptômes bien compensés durant l'enfance, grâce à un bon étayage familial et un niveau intellectuel élevé du patient. Le TDAH peut alors survenir plus tard dans la vie du patient, à l'âge adulte, à l'occasion d'exigences supérieures (études supérieures, promotion professionnelle, arrivée d'un enfant) ou lors d'un épuisement du système de compensations (1).

Comme vu précédemment, il n'existe pas d'outils pour affirmer un TDAH mais des outils psychométriques, en particulier des échelles existent pour l'évaluer. En ce qui concerne le repérage chez l'adulte, les échelles telles que l'échelle *Adult ADHD Self report Rating Scale* (ASRS) validée par l'OMS ou l'échelle *Wender Utah Rating Scale* (WURS) validée en français peuvent être utilisées. Si le repérage semble concluant, comme chez l'enfant, l'évaluation diagnostique repose ensuite sur un examen clinique associé à l'utilisation d'entretiens semi-structurés comme le *Conners Adult ADHD Diagnostic Interview* (CAADID), l'*Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale* (ACDS) ou le *Diagnostic Interview for ADHD in adults* 2^{ème} édition (DIVA 2.0) (30). Le DIVA 2.0 est une évaluation basée sur les critères du DSM-IV (34). La nouvelle version, DIVA-5, s'appuie sur les critères du DSM-V mais n'a pas encore fait l'objet d'une validation en

français et n'est pas accessible gratuitement. Ensuite, le médecin évalue le retentissement du TDAH sur la qualité de vie du patient grâce à l'auto-questionnaire *Weiss Functional Inventory Rating Scale* (WFRIS) (35).

Toutefois, malgré une prévalence importante chez l'enfant, le TDAH chez l'adulte reste méconnu et sa prise en charge est émergente en France. En France, le trouble est très largement sous-diagnostiqué chez l'adulte, très peu de patients sont repérés et pris en charge, contrairement à d'autres pays européens (36). Une des limites du diagnostic du TDAH tient à sa nature exclusivement clinique. De plus, pour certains patients, le diagnostic n'a jamais été évoqué durant l'enfance, malgré des difficultés importantes en lien avec le TDAH, ou bien lorsque le trouble était bien compensé (30).

Une autre limite réside dans une formation insuffisante des professionnels de santé lors du cursus initial et de la formation continue (1,30). La HAS a publié des recommandations en 2014 concernant la prise en charge initiale et le suivi des enfants et adolescents mais il n'existe pas de recommandations spécifiques à l'adulte (4). Afin de pallier ce manque, la HAS a publié une note de cadrage en novembre 2021 « Trouble du neurodéveloppement/TDAH : Repérage, diagnostic et prise en charge des adultes » en attendant l'élaboration d'une recommandation à ce sujet (30).

2.2 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge est multimodale et comporte plusieurs types de thérapies, à combiner et à adapter au patient, telles que des approches médicamenteuses, éducatives, familiales, rééducatives, psychothérapeutiques...

2.2.1 Volet médicamenteux

2.2.1.1 Médicaments psychostimulants

Actuellement en France, seul le méthylphénidate, médicament stimulant du système nerveux central, est indiqué dans le traitement pharmacologique du TDAH. Au cours des années 1960, le méthylphénidate à libération immédiate a été commercialisé aux Etats-Unis. L'AMM du méthylphénidate a été obtenue en France en 1995, indiqué « dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes » (37). Ainsi, en s'appuyant sur les mécanismes neurobiologiques pour expliquer la symptomatologie du TDAH, en particulier sur l'hypofonctionnement dopaminergique, l'usage de méthylphénidate a augmenté dans le monde au cours des deux dernières décennies, en particulier dans les pays anglo-saxons. En France bien que l'approche reste

psychoéducative en première intention, une augmentation des prescriptions de 67% a été observée entre 2002 et 2010 (38).

D'autres psychostimulants ont l'AMM dans le TDAH dans certains pays, comme aux Etats-Unis ou au Canada, avec notamment des amphétamines comme la dextroamphétamine (seule dans la spécialité Dexedrine® ou associée à des sels mixtes dans la spécialité Adderall®) ou la lisdexamfetamine (Vyvanse®) (4,39). Le dexméthylphenidate (Focalin®) est également approuvé par la Food And Drug Administration (FDA).

2.2.1.2 Médicaments non stimulants

Des médicaments non stimulants sont également prescrits à l'étranger comme l'atomoxétine (Strattera®), inhibiteur puissant et sélectif de la recapture de la noradrénaline, disponible en France en autorisation d'accès compassionnel (AAC). La guanfacine (Intuniv®) et la clonidine (Catapressan®), qui sont des agonistes sélectifs des récepteurs adrénergiques de type α_2 , possèdent également l'indication aux Etats-Unis. La clonidine est la seule molécule disponible en France parmi ces deux médicaments mais ne bénéficie pas d'une AMM dans le cadre du TDAH, sa prescription est dans ce cadre réalisée hors-AMM. D'autres molécules comme le bupropion (Zyban®), inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, et le modafinil (Modiodal®) sont disponibles en France et ont fait l'objet d'essais cliniques dans le traitement du TDAH mais les résultats sont non concluants (40).

2.2.2 Volet non médicamenteux

Comme décrits précédemment, des facteurs de risques environnementaux ont été identifiés dans l'apparition du TDAH chez l'enfant, justifiant l'intérêt d'une prise en charge non médicamenteuse. Cette prise en charge concerne à la fois l'enfant mais aussi son entourage (parents, école notamment) (4). En France, les thérapies psychoéducatives représentent le premier volet de prise en charge du TDAH, contrairement aux pays anglo-saxons où la prise en charge médicamenteuse est souvent préférée en première intention.

Il existe divers types de prise en charge, tels que les thérapies cognitivo-comportementales, la psychothérapie et les formations parentales, sans qu'un haut niveau de preuve ne soit établi (4).

Ainsi une approche multimodale complète et collaborative est recommandée afin de prendre en charge les différents aspects du TDAH. La prise en charge non médicamenteuse comporte de nombreuses possibilités mais n'est pas standardisée.

Cette prise en charge dépendra du pays, du praticien et surtout du patient (contexte et besoins).

2.3 Le méthylphénidate

2.3.1 Mécanisme d'action

Le méthylphénidate est un psychostimulant dont la structure chimique est apparentée à celle de l'amphétamine (figure 3).

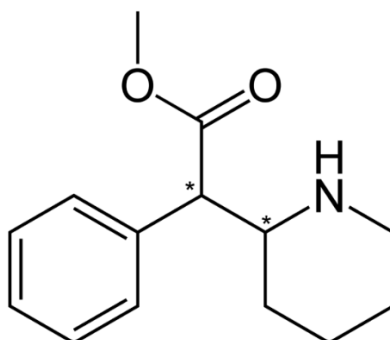


FIGURE 3 : Structure chimique du méthylphénidate

Le mécanisme d'action du méthylphénidate (figure 4) n'est pas complètement élucidé mais les données orientent vers une augmentation de la quantité de dopamine et de noradrénaline libérée dans la fente synaptique (20,41). Le mécanisme d'action principal du méthylphénidate cible les transporteurs de la dopamine (DAT) et de la noradrénaline (NET). A doses thérapeutiques, il bloque au niveau de la membrane présynaptique les transporteurs DAT et NET, inhibant ainsi la recapture de ces deux neurotransmetteurs dans le neurone présynaptique. Cette inhibition conduit donc à une augmentation des concentrations en dopamine et noradrénaline dans la fente synaptique. Le méthylphénidate augmente la quantité de dopamine extracellulaire dans le striatum, le noyau accumbens et le cortex préfrontal après son administration (42). Il en résulte un effet stimulant sur le système nerveux central et plus majoritairement sur les fonctions mentales que sur les fonctions motrices (43).

Un autre mécanisme d'action du méthylphénidate impliquerait les deux récepteurs dopaminergiques D1 et D2 au niveau du striatum (42). En effet, le blocage du transporteur DAT dans la fente synaptique entraîne une accumulation de dopamine dans un premier temps, ce qui provoque l'activation des récepteurs D2 présynaptiques et des récepteurs D1 post-synaptiques. Le rétrocontrôle négatif de la libération de la dopamine exercé par les récepteurs D2 permet une moins grande modification des concentrations de dopamine au fil du temps avec une transmission dopaminergique

amplifiée via l'activation des récepteurs D1 (18). Il en résulte une amplification de la neurotransmission dopaminergique au niveau du striatum, ce qui, cliniquement, peut conduire à une amélioration de l'attention et à une réduction de la distractibilité (18).

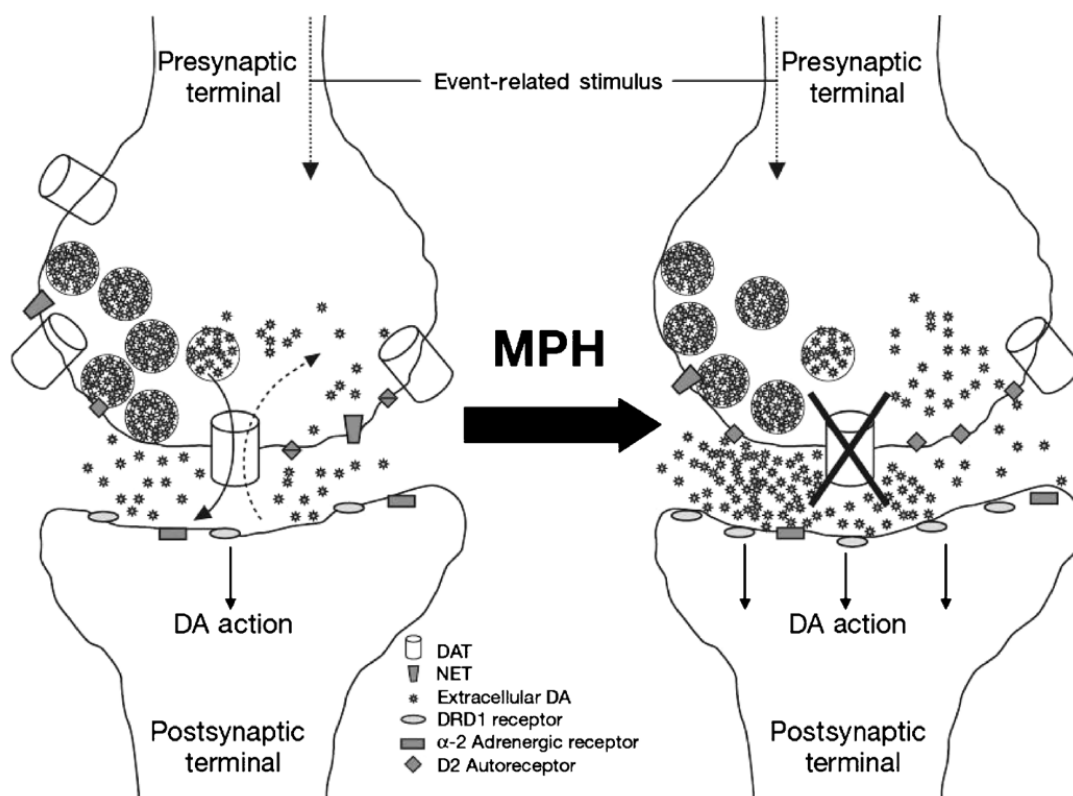


FIGURE 4 : Modèle d'action du méthylphénidate sur le système dopaminergique

La figure de gauche représente un neurone du striatum avant traitement par méthylphénidate (MPH). Elle montre des niveaux relativement bas de dopamine (DA) extracellulaire et des niveaux élevés du transporteur dopaminergique DAT présynaptique. Les autorécepteurs D2 (D2 autoreceptor) sont peu activés. La figure de droite représente un neurone après traitement par MPH. Le MPH entraîne l'inhibition du DAT et une accumulation de DA dans la fente synaptique. L'augmentation de la concentration extracellulaire en DA entraîne également l'activation des autorécepteurs D2 sur le neurone présynaptique et l'activation des récepteurs dopaminergiques D1 postsynaptiques (DRD1 receptor), conduisant à une amplification de la neurotransmission dopaminergique au niveau du striatum. D'après Wilens et al., 2008 (18).

Le méthylphénidate interagit également directement avec les récepteurs adrénergiques, en particulier le récepteur α_2 . Par l'activation de ces récepteurs, il a été démontré que le méthylphénidate augmente l'excitabilité corticale. Par ailleurs, un autre argument en faveur de l'interaction du méthylphénidate avec les récepteurs α_2 provient d'une étude montrant que les effets procognitifs du méthylphénidate dans une tâche de mémoire de travail sont inhibés par l'idazoxan, un antagoniste α_2 (15).

Dans une moindre mesure, le méthylphénidate influence également le système sérotoninergique en exerçant un agonisme 5-HT_{1A} et 5-HT_{2B} (44,45), et il a été

démontré qu'il redistribue sélectivement le transporteur de monoamine vésiculaire 2 (VMAT-2) (15,42).

2.3.2 Pharmacocinétique

L'absorption digestive du méthylphénidate est rapide et complète. Cependant, sa biodisponibilité est faible, de l'ordre de 30%, du fait d'un important effet de premier passage hépatique. Le méthylphénidate et ses métabolites ont un faible taux de liaison aux protéines plasmatiques, environ 15% de la dose. La demi-vie plasmatique moyenne du méthylphénidate est de 2 heures. La molécule est majoritairement métabolisée par le foie, par la carboxylestérase CES1, et excrétée dans les urines sous forme de métabolites inactifs (90% de la dose est éliminée en 48 à 96 heures) (37).

Le méthylphénidate est commercialisé sous 2 formes :

- Une forme à libération immédiate (LI) : Ritaline® ;
- Une forme à libération prolongée (LP) ou forme à libération modifiée (LM) : Ritaline LP®, Quasym LP®, Concerta LP® et Médikinet LM®.

La Ritaline® LI est considérée comme la forme la plus addictogène car son absorption est la plus rapide, en comparaison aux formes à libération prolongée. Les formes LP sont des formes « mixtes », combinaison de formes LI et LP de méthylphénidate, permettant une libération biphasique du principe actif. La première phase de libération du principe actif présente une pente initiale ascendante abrupte similaire à celle obtenue avec un comprimé LI de méthylphénidate, avec un premier pic plasmatique 1 à 2 heures après absorption, suivie d'une seconde augmentation au cours des heures suivantes. Après ces deux phases, la concentration plasmatique en méthylphénidate diminue progressivement.

De fait, la quantité de méthylphénidate absorbée avec une administration une fois par jour avec la forme LP est comparable à celle absorbée avec une forme LI administrée bi-quotidiennement (matin et midi).

2.3.3 Facteurs de variabilité de la réponse

Concernant la pharmacogénétique des gènes codant pour les protéines impliquées dans la pharmacodynamie du méthylphénidate, des polymorphismes ont été étudiés pour de nombreux gènes participant à la régulation du système dopaminergique ou noradrénergique, entre autres les transporteurs dopaminergique et noradrénergique, SLC6A2 et SLC6A3 respectivement, le récepteur dopaminergique DRD4 et le

récepteur noradrénergique ADRA2a. La tyrosine hydroxylase, enzyme participant à la synthèse d'un précurseur de la dopamine, et la DBH (dopamine β -hydroxylase), participant à sa dégradation en noradrénaline, ont également été étudiées. La présence isolée d'un seul variant de ces gènes n'engendrerait pas de différence significative sur la réponse au MPH mais l'expression de plusieurs de ces variants pourrait, elle, avoir un effet sur cette dernière (46,47). Le mécanisme d'action du méthylphénidate n'est pas totalement élucidé et constitue une limite à l'étude des variations interindividuelles portant sur ce mécanisme.

Au niveau pharmacocinétique, la carboxylestérase CES1 est la principale enzyme responsable du métabolisme du MPH en métabolite inactif. Les recherches actuelles ont montré l'existence de polymorphismes de la CES1 et suggèrent notamment que l'allèle G143E du gène codant la CES1 peut entraîner une diminution du métabolisme du méthylphénidate et donc une augmentation à son exposition, correspondant à un profil de métaboliseur lent. Ainsi, si certains variants de la CES1 sont associés à des modifications de concentrations plasmatiques, ils sont également associés à des modifications du risque d'effets indésirables médicamenteux (perte de poids par exemple) et certainement d'efficacité (46).

2.3.4 Interactions médicamenteuses

Au plan pharmacodynamique, les associations contre-indiquées sont les associations avec d'autres sympathomimétiques indirects, augmentant également la concentration de dopamine et de noradrénaline dans la fente synaptique, ainsi qu'avec les agonistes α 1-adrénergiques (voie orale et/ou nasale), dû à un risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives. L'association à l'iproniazide, inhibiteur non sélectif de la monoamine oxydase (MAO), est également contre-indiquée car il existe un risque d'hypertension paroxystique et d'hyperthermie pouvant être fatal (37).

Au plan pharmacocinétique, l'effet du méthylphénidate sur les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante n'est pas connu. Une association avec notamment des médicaments à marge thérapeutique étroite devra faire l'objet d'une surveillance rapprochée. Les cytochromes P450 n'interviennent pas dans le métabolisme du méthylphénidate, de fait, aucune interaction avec des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome P450 n'est attendue. Il est à noter que des cas d'inhibition possible du métabolisme des anticoagulants coumariniques (acénocoumarol et warfarine), des antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne et primidone) et de certains antidépresseurs

(antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS) ont été rapportés avec le méthylphénidate. Une piste pour expliquer ces interactions, à priori de nature pharmacocinétique, résiderait en une inhibition des cytochromes P450 par le méthylphénidate, bien qu'il ne soit pas métabolisé par ces derniers (44,48,49).

2.3.5 Effets indésirables

Les effets indésirables d'ordre cardiovasculaire sont une des principales sources de préoccupation liée à l'usage de méthylphénidate. En effet, de par ses propriétés de modulation de la transmission dopaminergique et noradrénergique, le méthylphénidate peut avoir un effet sur la fréquence cardiaque et sur la pression artérielle : augmentation de la fréquence cardiaque et/ou de la tension artérielle, palpitations, arythmies (50).

Les autres effets indésirables nécessitant une surveillance particulière sont notamment (31) :

- Les affections neuropsychiatriques : labilité émotionnelle, agressivité, agitation, anxiété, dépression, survenue ou aggravation de troubles psychotiques, survenue d'un épisode mixte ou maniaque chez un patient bipolaire, survenue ou aggravation de tics moteurs et/ou verbaux ;
- Les troubles du métabolisme : anorexie, diminution de l'appétit, ainsi qu'un risque de retentissement sur la croissance staturo-pondérale chez l'enfant en cas de traitement prolongé.

Plus rarement, la prise de méthylphénidate peut être associée à des effets indésirables graves, de type angor, arrêt cardiaque, comportement suicidaire ou troubles cérébrovasculaires (vascularite, artérite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, occlusion vasculaire cérébrale) (37).

2.3.6 Modalités de prescription

Le méthylphénidate est un médicament à prescription initiale réservée à certains médecins spécialistes (neurologue, psychiatre, pédiatre) exerçant à l'hôpital, ou en ville depuis septembre 2021 (4,51). Le renouvellement de l'ordonnance est mensuel et peut être réalisé par tout médecin. Toute prescription est limitée à 28 jours et doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée car le méthylphénidate est soumis aux règles de prescription des stupéfiants. Ainsi, la posologie, la durée de traitement et les quantités prescrites doivent être indiquées en toutes lettres ; la délivrance est exécutée

dans sa totalité uniquement si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement, au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir ; le renouvellement de la délivrance de la même prescription est strictement interdit ; une copie de chaque ordonnance doit être archivée par le pharmacien pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires sur l'ordonnance.

De plus, lors d'un renouvellement, le méthylphénidate ne peut être délivré par le pharmacien que sur présentation simultanée de l'ordonnance de renouvellement et de l'original de la prescription initiale annuelle datant de moins d'un an. En raison du risque de mésusage ou d'usage détourné ou abusif, le médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien chargé de la délivrance.

2.3.7 Statut réglementaire du méthylphénidate en France

En France, comme précisé précédemment, seul le méthylphénidate possède une AMM pour la prise en charge du TDAH.

Historiquement, la spécialité Ritaline® 10 mg, comprimé à libération immédiate, a été commercialisée pour la première fois en France en 1959 et a obtenu une AMM dans l'indication du TDAH chez l'enfant de six ans et plus ainsi qu'une première inscription au remboursement en 1995. L'extension d'AMM dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans a été obtenue en 1999 pour la Ritaline® 10 mg uniquement (52). En France, jusqu'en avril 2021, le méthylphénidate ne possédait pas d'AMM pour une instauration de traitement chez l'adulte présentant un TDAH. Il était uniquement possible de poursuivre un traitement par Concerta LP® et Medikinet LM® chez les adolescents dont les symptômes persistaient à l'âge adulte et pour lesquels un bénéfice évident du traitement était observé, avec une nécessité de réévaluation régulière du traitement (53).

Une extension d'indication des spécialités Ritaline LP® à l'adulte a été accordée le 13 avril 2021 par l'ANSM. Il est ainsi dorénavant possible de prescrire la Ritaline LP® dans le traitement du TDAH chez l'adulte, chez lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence et lorsque la présence de symptômes du TDAH a bien été établie dans l'enfance, le traitement pharmacologique devant faire partie d'une prise en charge globale (30,37).

Les spécialités disponibles en France (tableau 1) se distinguent par la cinétique de libération du méthylphénidate. En 2003, de nouvelles formes pharmaceutiques à libération prolongée à base de méthylphénidate dans l'indication de TDAH chez l'enfant ont obtenu l'AMM. Il s'agit de la Ritaline LP® 20, 30, 40 mg (gélule) ainsi que de Concerta LP® 18, 36, 54 mg (comprimé). La spécialité Quasym LP® 10, 20, 30 mg (gélule à libération modifiée) obtient une AMM en 2006, la Ritaline LP® 10 mg en 2011. Enfin, Médikinet LM® 5, 10, 20, 30, 40 mg (gélule à libération modifiée) l'obtient en 2015.

	Nom commercial	Dosage	Année d'obtention de l'AMM	Indication chez l'enfant et l'adulte dans le TDAH
Forme à libération immédiate	Ritaline®, comprimé	10 mg	1995	Enfant
Forme à libération prolongée	Ritaline LP®, gélule	20, 30, 40 mg	2003	Enfant et adulte
		10 mg	2011	Enfant et adulte
	Concerta LP®, comprimé	18, 36, 54 mg	2003	Enfant
Forme à libération modifiée	Quasym LP®, gélule	10, 20, 30 mg	2006	Enfant
	Médikinet LM®, gélule	5, 10, 20, 30, 40 mg	2015	Enfant

TABEAU 1 : Spécialités de méthylphénidate disponibles en France

Dès les années 2000, des cas d'usage détourné du méthylphénidate ont été constatés en France. Dans ce contexte, en 2006, l'ANSM a mis en place un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance. En 2011, un premier état des lieux des données de pharmacovigilance et de pharmacodépendance a été réalisé. Le manque de données sur les effets à long terme du méthylphénidate a été confirmé et une mise à jour de l'enquête CEIP/ANSM de 2006 a montré une progression du nombre de cas de détournement du méthylphénidate pour diminuer la sensation de fatigue, améliorer les capacités attentionnelles ou en substitution de la cocaïne pour voie intranasale ou intraveineuse (52).

Deux rapports de l'ANSM sur les données d'utilisation et de sécurité du méthylphénidate ont été ensuite publiés en 2013 et 2017 : aucun nouveau risque n'a

été identifié et la balance bénéfice/risque reste positive dans les indications de l'AMM (51,54)

2.3.8 Utilisation du méthylphénidate en France

Dans le rapport de l'ANSM sur les données d'utilisation et de sécurité du méthylphénidate publié en 2017, il ressort que de 1996 à 2014, d'après les chiffres issus des données de remboursement de l'Assurance Maladie, bien qu'une augmentation des chiffres de vente ait été observée, l'utilisation du méthylphénidate restait faible en comparaison aux autres pays européens. Les utilisateurs étaient principalement de sexe masculin, âgés de 6 à 17 ans. Les initiations de traitement concernaient principalement des enfants âgés de 6 à 11 ans. En 2014, un peu moins de 10 000 utilisateurs adultes étaient comptabilisés : 4 032 jeunes adultes de 18 à 29 ans et 5 472 adultes de plus de 30 ans. Parmi les adultes chez qui un traitement était initié, la durée de traitement était limitée. A noter que parmi l'ensemble des initiations de traitement par méthylphénidate, 23% des patients n'ont bénéficié que d'une seule délivrance de méthylphénidate au total. Cette situation était particulièrement fréquente parmi les adultes : 49% n'ont eu qu'une seule délivrance de méthylphénidate (contre 15% des enfants) (51).

2.4 Prise en charge du TDAH de l'adulte au CHU de Lille

2.4.1 Le dispositif CAMTEA

En l'absence d'AMM pour le traitement du TDAH chez l'adulte, et devant l'existence de prescriptions hors-AMM de méthylphénidate, un dispositif unique permettant d'encadrer ces prescriptions a été mis en place au sein du CHU de Lille.

Le dispositif de Consultation d'Avis Multidisciplinaires de Traitement d'Exception en Addictologie – CAMTEA – est un dispositif original de prescription hors-AMM encadrée dans le Nord-Pas-de-Calais. Le profil de tolérance d'un médicament prescrit hors-AMM n'est pas bien connu, ce qui expose le patient à un risque supplémentaire d'effets indésirables, nécessitant des précautions particulières avec notamment un suivi rapproché du patient.

La prescription hors-AMM est une pratique courante en addictologie. C'est dans ce cadre que la CAMTEA propose de gérer la prescription et la surveillance de traitements addictologiques hors-AMM selon des critères inspirés des essais cliniques : protocoles planifiés de prescription, information écrite du patient, enregistrement écrit de tous les actes, surveillance stricte des effets secondaires, discussion pluridisciplinaire des cas.

Ces critères de sécurité sont nécessaires pour protéger le patient sur un plan médical mais aussi pour les médecins prescripteurs d'un point de vue légal.

Mise en place en 2010 pour encadrer la prescription hors-AMM du baclofène dans l'alcoolodépendance, la CAMTEA baclofène était un dispositif collégial regroupant des médecins addictologues issus de différents centres du Nord-Pas-de-Calais, ainsi que des médecins et pharmaciens du service d'addictologie, de pharmacologie et pharmacovigilance du CHU de Lille. L'encadrement de chaque prescription comportait trois volets différents : élaboration des protocoles de prescription, pratique clinique et pharmacovigilance (55,56).

Au-delà de la prescription de traitements d'exceptions, le dispositif a été adapté à la prescription hors-AMM en psychiatrie et addictologie à travers la mise en place de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP). Ainsi, par la suite, d'autres prescriptions hors-AMM ont été encadrées par le dispositif CAMTEA : prescription de topiramate dans le trouble hyperphagique, puis de méthylphénidate dans le TDAH chez l'adulte (CAMTEA-MPH).

Le dispositif CAMTEA-MPH a été mis en place au Centre Hospitalier Universitaire de Lille en novembre 2016 afin d'encadrer les prescriptions hors-AMM du méthylphénidate chez l'adulte (31). Lors de la mise en place de ce dispositif, un objectif était le suivi de la tolérance de cette molécule, en particulier sur le plan cardiovasculaire, dont les effets indésirables sont bien connus, avec peu de données sur le long terme chez le patient adulte. Une attention particulière a également été portée quant à la survenue d'effets indésirables d'ordre neuropsychiatrique ainsi qu'au risque de mésusage.

2.4.2 Parcours du patient dans la CAMTEA-MPH

Le parcours des patients dans la CAMTEA-MPH comporte plusieurs étapes, impliquant différents acteurs (figure 5). L'évaluation initiale est réalisée en vue d'établir le diagnostic de TDAH par un médecin psychiatre. Durant cette première consultation, les critères diagnostiques sont vérifiés après réalisation d'un entretien diagnostique structuré (DIVA 2.0). La recherche d'arguments en faveur de symptômes de TDAH avant l'âge de 12 ans se fait idéalement en présence d'un membre de l'entourage, souvent les parents du patient, et en s'appuyant également sur les bulletins scolaires. Le retentissement des troubles sur la qualité de vie sont évalués grâce à un auto-questionnaire *Weiss Functional Inventory Rating Scale* (WFIRS). Lors de cette

consultation, le patient était informé sur les modalités qu'impliquait la prescription hors-AMM du méthylphénidate, en particulier sur les risques inhérents à ce type de prescription et de l'absence de remboursement du traitement. Une seconde évaluation est réalisée par un pharmacologue afin de rechercher d'éventuelles contre-indications à l'instauration d'un traitement par méthylphénidate et d'interactions médicamenteuses. Un test MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*, quatrième version) est réalisé pour rechercher des comorbidités psychiatriques.

Divers bilans sont prescrits, dont un bilan sanguin systématique comprenant : numération de formule sanguine, ionogramme, bilan hépatique et rénal, TSH, bilan lipidique, bilan martial. Un bilan neuropsychologique et une évaluation cardiologique, comportant une recherche d'antécédents cardiovasculaires personnels et familiaux et un électrocardiogramme, sont également réalisés. Le bilan cardiologique avec avis d'un cardiologue est obligatoire avant l'initiation d'un traitement par méthylphénidate afin de s'assurer de l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente. En effet, cela constitue une contre-indication à un traitement par méthylphénidate.

Puis les dossiers sélectionnés, après réalisation de ces deux évaluations, sont présentés lors de la RCP mensuelle impliquant des psychiatres, des pharmacologues addictovigilants et pharmacovigilants ainsi qu'un neuropsychologue. Le but est de confirmer l'existence d'une indication au traitement par méthylphénidate, ainsi que le choix de la forme galénique (libération immédiate ou libération prolongée), en fonction de l'ensemble des arguments et bilans réalisés.

Lors de la phase de titration du traitement, un suivi hebdomadaire est réalisé, avec mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle et recherche d'effets indésirables. Après initiation du traitement et obtention de la dose minimale efficace, un suivi cardiologique rapproché du patient est réalisé tous les 3 mois, renouvelé en cas d'adaptation posologique. En cas d'effets indésirables rapportés par le patient ou de situation de mésusage du traitement, une déclaration est réalisée au CRPV ou à l'addictovigilance.

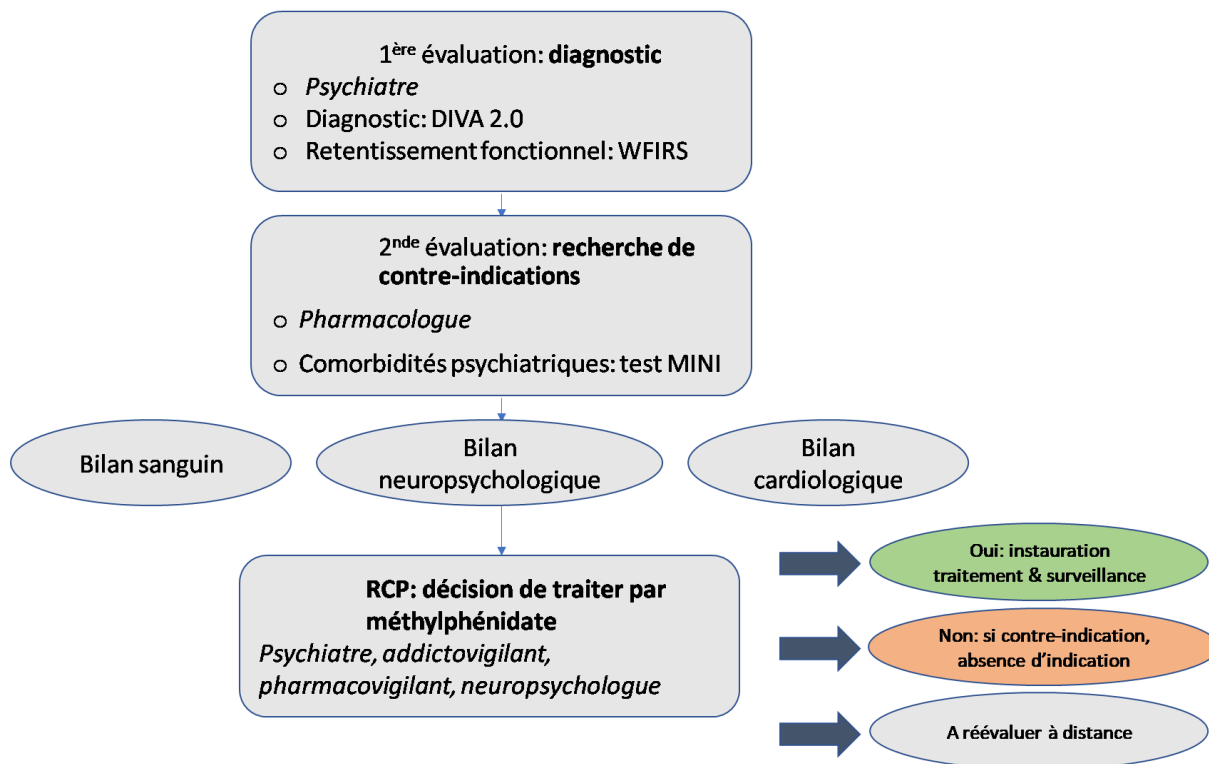


FIGURE 5 : Organisation générale de la CAMTEA-MPH

Ce dispositif est actuellement maintenu, malgré l'obtention de l'AMM chez l'adulte de la spécialité Ritaline LP® en mai 2021. Les consultations se poursuivent afin d'établir le diagnostic, souvent complexe, d'un TDAH chez l'adulte et d'évaluer l'intérêt d'un traitement par Ritaline®. Le dispositif a un peu évolué mais reprend les différents bilans et évaluations, avec une première évaluation médicale « de débrouillage » supplémentaire permettant un recueil plus précis de l'histoire de la maladie.

3 METHODOLOGIE

3.1 Objectifs du travail

Ce travail a pour objectif d'analyser les données de pharmacovigilance liées au méthylphénidate, recueillies dans le cadre de la CAMTEA-MPH, de novembre 2016 (mise en place de la CAMTEA-MPH) jusqu'à l'obtention de l'AMM en avril 2021, lors des réunions de concertation pluridisciplinaires mensuelles et au fil de l'eau dans le cadre du suivi des patients adultes traités par méthylphénidate.

Une analyse de ces données : observations et questions de pharmacovigilance, a été réalisée afin de donner un aperçu du profil de tolérance du méthylphénidate, et des spécificités et particularités associées à cette prescription, chez le patient adulte traité pour TDAH.

Tous les patients adultes, répondant aux critères d'inclusion ci-dessous et pour lesquels le CRPV de Lille a été contacté, ont été inclus dans cette étude :

- Diagnostic ou suspicion de diagnostic de TDAH ;
- Age supérieur ou égal à 18 ans ;
- Prise en charge dans le cadre de la CAMTEA-MPH.

Les critères de non-inclusion sont :

- Age inférieur à 18 ans ;
- Traitement par méthylphénidate dans une autre indication que le TDAH ;
- Patient traité depuis l'enfance et dont le traitement était poursuivi à l'âge adulte.

Le mode de contact du CRPV pouvait être soit une déclaration d'effets indésirables (observation de pharmacovigilance) établie au cours d'une consultation dans le cadre du suivi du patient dans la CAMTEA-MPH, soit une question au CRPV à l'issue de la RCP ou après une consultation.

3.2 Observations de pharmacovigilance concernant les patients de la CAMTEA-MPH

3.2.1 Circuit d'enregistrement des observations de pharmacovigilance

Pour enregistrer une observation, ou signalement d'effets indésirables médicamenteux, dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), certains éléments sont indispensables *a minima*, selon les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (57) :

- Un déclarant identifiable ;

- Un patient identifiable ;
- Un ou plusieurs médicaments suspectés et identifiés par leur nom commercial ou leur dénomination commune internationale (DCI) ;
- La nature du ou des effets indésirables, ou à défaut des situations motivant la déclaration.

Lors de la réception d'un signalement d'effet indésirable médicamenteux, le caractère attendu de celui-ci est retenu s'il est bien décrit dans la littérature ou les monographies des médicaments suspectés. Le cas est alors enregistré dans la BNPV. Il ne fait dans cette situation généralement pas l'objet d'une recherche et d'une réponse détaillée. Les signalements d'effets indésirables médicamenteux inattendus font par contre systématiquement l'objet d'une recherche et d'une réponse détaillée.

Les effets indésirables sont saisis et codés dans la BNPV de manière standardisée en utilisant le dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* - Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementées), dictionnaire de terminologie médicale international. La version 25.0 était la version actuellement utilisée à la période de rédaction de ce travail. L'outil utilise une hiérarchie à 5 niveaux, du plus généraliste au plus spécifique :

- SOC pour « System Organ Class » correspond à la classification la plus large par discipline médicale,
- Groupes de termes de haut niveau : HLT pour « High Level Group Term »,
- Termes de haut niveau HLT pour « High Level Term »,
- Termes préférentiels, PT pour « Preferred Term »,
- Termes de plus bas niveaux LLT pour « Lowest Level Term » correspondant à la catégorie la plus précise.

Lors de l'enregistrement dans la BNPV, la responsabilité du/des médicament(s) en cause est cotée avec attribution d'un score d'imputabilité, et un numéro d'enregistrement national lui est octroyé. Dans les CRPV français, la méthode utilisée pour évaluer la responsabilité d'un médicament est la méthode d'imputabilité médicamenteuse française, dite « méthode Bégaud » (58). L'imputabilité (I) du médicament suspect est scorée sur la base de critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques. L'imputabilité est peu probable pour un score compris entre 0 et 1, probable pour un score de 2 et fortement probable pour un score supérieur à 2.

3.2.2 Extraction des observations d'intérêt

Pour retrouver toutes les observations en lien avec le méthylphénidate, une recherche a été effectuée dans le fichier Excel du CRPV de Lille « Observations <année> » de l'année en cours (2021) avec pour mot clé « méthylphénidate ». Ce fichier répertorie toutes les observations recueillies par le CRPV au cours de l'année considérée. La même recherche a été effectuée sur le fichier équivalent regroupant les années précédentes (années 2016 à 2020). Une fois les numéros d'observations recueillis, les cas ont été extraits de la BNPV.

Une double extraction a été faite de la BNPV, avec pour chaque cas :

- La fiche dense : format d'extraction standardisé présentant une synthèse des données du cas sous forme d'un fichier Word. Un exemple est donné en annexe (annexe 3)
- Une extraction personnalisée (fichier Excel) portant sur les items suivants :
 - Numéro ANSM d'enregistrement du cas
 - Sexe
 - Age
 - Groupe d'âge
 - Antécédents médicaux
 - Effet indésirable (en texte libre)
 - Terme PT
 - Terme SOC
 - Evolution
 - Caractère grave de l'EI ?
 - Critère de gravité
 - Date de début de l'EI
 - Date de fin de l'EI
 - Médicaments
 - Date de début de traitement
 - Date de fin de traitement
 - Posologie
 - Déchallenge ?
 - Résultat déchallenge
 - Intervalle entre le début du traitement et le début de l'effet
 - Intervalle entre la fin du traitement et le début de l'effet
 - Rechallenge ?
 - Arrêt du médicament ?
 - Imputabilité
 - Narratif

3.3 Questions posées au CRPV concernant les patients de la CAMTEA-MPH

3.3.1 Circuit de traitement des questions de pharmacovigilance

Les questions, posées par le professionnel de santé ou par le patient lui-même, impliquent de leur adresser un courrier de réponse, car ils sont en demande d'un retour détaillé. Ces questions peuvent être de plusieurs ordres :

- Une suspicion d'effet indésirable médicamenteux ;
- Une suspicion d'interaction médicamenteuse, en particulier lors de l'initiation d'un nouveau traitement ;
- Une question liée au bon usage du médicament, concernant par exemple des profils particuliers de patients ;
- Les questions lors d'une situation de grossesse ou d'allaitement.

Les questions « interaction médicamenteuse » peuvent concerner une interaction médicamenteuse (IAM) anticipée, la question est posée avant initiation du méthylphénidate ou du médicament en question, ou une suspicion d'IAM à confirmer, les molécules sont déjà prises par le patient et se pose la question d'une interaction médicamenteuse pouvant expliquer par exemple la survenue d'un effet indésirable. Les questions de bon usage et les questions grossesse et allaitement correspondent à des profils particuliers de patient.

Elles nécessitent une recherche bibliographique et la recherche de cas similaires éventuellement enregistrés dans la BNPV. Pour les effets indésirables, nous statuons quant à l'imputabilité du médicament dans la survenue des effets décrits. Après synthèse des données disponibles, un courrier de réponse est alors rédigé par le personnel du CRPV (externe, interne ou senior ; relecture et validation par un senior) et envoyé au demandeur, professionnel de santé ou patient.

Ensuite, en cas de suspicion d'effet indésirable médicamenteux, si la responsabilité médicamenteuse ne peut *a minima* être exclue, l'observation associée à la question est enregistrée sous forme anonymisée dans la BNPV.

3.3.2 Extraction des questions d'intérêt

Pour retrouver toutes les questions en lien avec le méthylphénidate, une recherche a été effectuée dans le fichier Excel « Appel » de l'année en cours (2021) avec pour mot clé « méthylphénidate ». Ce fichier répertorie toutes les questions traitées au cours de l'année. La même recherche a été effectuée sur le fichier équivalent regroupant les années précédentes (années 2016 à 2020).

Une fois le listing des questions établi, nous avons récupéré les courriers de réponse aux questions.

3.4 Traitement des données récoltées

Une fois l'ensemble des observations et des questions satisfaisant aux critères d'inclusion récoltées, nous avons pu traiter les données :

- En fonction des effets indésirables déclarés pour les observations ;
- En fonction du type de questions pour les questions.

Ainsi, pour les observations, nous avons classé les différents types d'effets indésirables par SOC puis par terme PT selon le codage MedDRA, présentés par ordre de fréquence descendante. Pour l'évaluation du caractère attendu/inattendu, le document de référence utilisé est le RCP de la Ritaline LP® (37).

Nous avons traité les questions selon les différents types de question. Les questions à propos des effets indésirables ayant conduit à un enregistrement dans la BNPV ont été traitées avec les observations. Pour les interactions médicamenteuses, nous avons regroupé les questions selon les classes thérapeutiques sur lesquelles le CRPV a été interrogé. Nous avons ensuite traité les questions bon usage et les questions grossesse à part, car elles correspondent à des profils particuliers de patients sans lien entre ces différents profils.

Par souci de clarté, les résultats seront spécifiquement discutés au fur et à mesure de leur présentation. La discussion portera ensuite sur des thématiques plus générales.

4 RESULTATS

4.1 Données recueillies sur la période 2016 – 2021

Le CRPV a été interrogé sur la période considérée pour 51 cas (questions et observations confondues), concernant 52 patients parmi les 281 patients de la CAMTEA-MPH, ce qui représente environ 18% des patients du dispositif.

De 2016 à 2021, un total de 21 585 observations et de 10 227 questions a été recueilli par le CRPV de Lille (tableau 2). 18 observations et 33 questions impliquant le méthylphénidate chez un adulte dans le cadre de la CAMTEA-MPH ont été recensées, soit 0,083% des observations et 0,32% des questions traitées au total sur la période.

Année	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre annuel total d'observations	2275	3913	2191	2512	2103	8591
Observations CAMTEA-MPH	1	6	5	3	0	3
Nombre annuel total de questions	1704	1702	1508	1638	1445	2230
Questions CAMTEA-MPH	2	5	4	12	4	6

TABLEAU 2 : Observations et questions recueillies au CRPV de Lille de 2016 à 2021

4.2 Observations : effets indésirables recueillis dans le cadre de la CAMTEA-MPH

Nous avons recensé 18 observations (figure 6) qui décrivent 44 effets indésirables liés au méthylphénidate, survenus chez 18 patients.

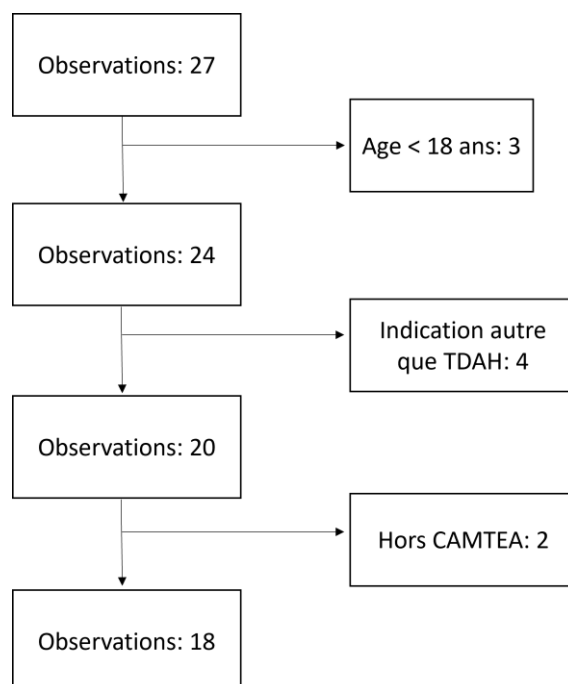


FIGURE 6 : Recueil des observations selon les critères d'inclusion et d'exclusion

En ce qui concerne les spécialités prescrites, 4 patients étaient traités par Ritaline®, 3 patients par Concerta LP®, 4 patients par Quasym LP®, 1 patient par Médikinet LM®. Pour 6 patients, seul le traitement par méthylphénidate était mentionné, sans plus de précisions sur la spécialité utilisée.

Concernant le détail des observations, les différents effets indésirables sont présentés dans le tableau 3, en fonction de la classe SOC puis du terme PT selon la classification MedDRA, par ordre de fréquence décroissante.

Classification des effets indésirables (EI) par Classe SOC/Terme (PT) (MedDRA v 25.0)	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Affections psychiatriques				
Anxiété	2	1	oui	non
Délire de persécution	1	1	oui	oui
Humeur modifiée	1	1	oui	non
Hyperactivité psychomotrice	1	1	oui	non
Impatience	1	1	oui	non
Incohérence	1	1	non	oui
Insomnie	2	1	oui	non
Irritabilité	2	1	oui	non
Logorrhée	1	1	oui	oui
Manie	1	2	oui	non
Tachyphrénie	1	1	non	oui
Trouble psychotique bref avec facteur de stress marqué	1	1	oui	oui
Sous-total	15			
Affections du système nerveux				
Céphalée	2	1	oui	non
Paresthésie	1	1	non	non
Sédation	1	1	oui	non
Tremblement	1	1	oui	non
Sous-total	5			
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Appétit diminué	4	1	oui	non
Sous-total	4			
Affections cardiaques				
Palpitations	3	1	oui	non
Sous-total	3			
Affections gastro-intestinales				
Bouche sèche	2	1	oui	non
Nausée	1	1	oui	non
Sous-total	3			

Classification des effets indésirables (EI) par Classe SOC/Terme (PT) (MedDRA v 25.0)	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Contractures musculaires	1	1	oui	non
Tension musculaire	1	1	oui	non
Trismus	1	1	oui	non
Sous-total	3			
Affections oculaires				
Baisse de l'acuité visuelle	1	1	non	non
Photophobie	1	1	non	non
Sous-total	2			
Affections vasculaires				
Froidure des extrémités	2	1	oui	non
Sous-total	2			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Douleur thoracique	1	1	oui	non
Sensation de décontraction	1	1	non	non
Sous-total	2			
Affections congénitales, familiales et génétiques				
Cardiopathie congénitale	1	1	non	oui
Sous-total	1			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Hyperhydrose	1	1	oui	non
Sous-total	1			
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertige	1	1	oui	non
Sous-total	1			
Affections des organes de reproduction et du sein				
Dysérection	1	1	oui	non
Sous-total	1			

Classification des effets indésirables (EI) par Classe SOC/Terme (PT) (MedDRA v 25.0)	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Investigations				
Poids diminué	1	1	oui	non
Sous-total	1			
TOTAL 44				

TABLEAU 3 : Classification de l'ensemble des effets indésirables

4.2.1 Affections psychiatriques

Les affections psychiatriques sont la classe d'effets indésirables la plus représentée parmi l'ensemble des effets indésirables rapportés (n=15/44 ; 34,1% ; tableau 4). Ces effets indésirables rapportés concernent 6 patients. Parmi les 15 effets indésirables répertoriés, 13 sont des effets décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), donc attendus, et 2 étaient inattendus. Un effet seulement était d'imputabilité probable (I ≥ 2). Cinq cas ont été classés comme effet indésirable grave car répondant au critère de gravité « prolongation de l'hospitalisation ».

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Anxiété	2	1	oui	non
Délire de persécution	1	1	oui	oui
Humeur modifiée	1	1	oui	non
Hyperactivité psychomotrice	1	1	oui	non
Impatience	1	1	oui	non
Incohérence	1	1	non	oui
Insomnie	2	1	oui	non
Irritabilité	2	1	oui	non
Logorrhée	1	1	oui	oui
Manie	1	2	oui	non
Tachyphrénie	1	1	non	oui
Trouble psychotique bref avec facteur de stress marqué	1	1	oui	oui
Sous-total	15			

TABLEAU 4 : Affections psychiatriques – caractéristiques des effets indésirables

Dans cette catégorie la majorité des effets indésirables étaient attendus. Le méthylphénidate est bien connu pour engendrer des effets indésirables de ce type, en lien avec son mécanisme d'action central.

Ainsi, l'insomnie est un effet indésirable très fréquent selon la monographie du méthylphénidate. Il s'agit d'un effet indésirable directement lié à son potentiel psychostimulant. Cet effet indésirable est bien étayé dans la littérature chez l'enfant et l'adolescent (59) ainsi que chez l'adulte (60). Dans les essais cliniques randomisés, l'insomnie est plus souvent décrite de manière significative dans le groupe traité que dans le groupe contrôle traité par placebo. Toutefois, l'insomnie serait également très fréquemment liée au TDAH en lui-même. Ainsi, entre 43 et 80% des adultes atteints de TDAH seraient confrontés à des insomnies (60).

L'anxiété est un effet indésirable fréquent sous méthylphénidate. A noter que près de la moitié des adultes avec TDAH souffrent d'un trouble anxieux comorbide qui sera alors plus sévère et plus précoce que lorsqu'il est isolé (1). L'anxiété serait donc plutôt liée directement au TDAH qu'au méthylphénidate en lui-même. Dans une revue de la littérature s'intéressant aux effets indésirables neurologiques et psychiatriques suite à l'utilisation à long terme du méthylphénidate dans le TDAH chez l'adulte, les auteurs soulignaient que le méthylphénidate au long cours semble sûr en termes de tolérance, concernant l'anxiété, bien que le niveau de preuves reste faible (61). Dans un essai clinique randomisé, méthylphénidate versus placebo, l'anxiété, mesurée grâce à l'échelle de Hamilton, était faible et équivalente dans les deux groupes (62).

L'hyperactivité motrice, l'impatience et l'irritabilité sont également des effets indésirables fréquents. L'hyperactivité motrice est caractéristique de la triade du TDAH, l'impatience est considérée comme une manifestation de l'impulsivité, autre symptôme appartenant à la triade caractéristique, l'irritabilité est décrite dans la dysrégulation émotionnelle.

Les termes « altération de l'humeur » et « mouvements d'humeur » dans le RCP peuvent correspondre au terme « humeur modifiée » et sont décrits comme peu fréquents. Comme l'irritabilité, l'humeur modifiée rentre dans le cadre de la dysrégulation émotionnelle.

Enfin, la logorrhée et les troubles psychotiques sont décrits mais de fréquence indéterminée. La logorrhée peut correspondre à l'impulsivité verbale. Les délires, sans

plus de précisions, sont décrits avec une fréquence indéterminée et il est évoqué que des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) peuvent survenir après administration de méthylphénidate aux doses usuelles chez des patients sans antécédents de maladie psychotique. Leur survenue peut révéler un trouble psychotique sous-jacent non détecté (trouble bipolaire ou comorbidité) ou, plus rarement, représenter un effet indésirable du médicament (59,63). Le mécanisme impliqué dans la survenue des psychoses n'est pas élucidé mais semble dose-dépendant, avec une implication du système noradrénergique qui transmet l'information au niveau visuel (63). Ainsi, en cas de surdosage en méthylphénidate ou d'abus à fortes doses (utilisation de la voie intranasale ou intraveineuse), des symptômes similaires à ceux observés avec des amphétamines ou de la cocaïne ont été rapportés, notamment euphorie, délire, confusion, psychose et hallucinations (64). Un autre mécanisme proposé dans la survenue de symptômes psychotiques chez les patients atteints de TDAH traités par méthylphénidate serait lié à un dysfonctionnement de la dopamine β -hydroxylase (63).

Concernant l'effet indésirable « manie », la patiente concernée ne présentait pas de troubles de l'humeur à l'instauration du traitement. Lors de l'augmentation de 30 mg à 40 mg de Ritaline LP®, la patiente a présenté un possible virage hypomaniaque avec accélération psychomotrice, tension interne importante, logorrhée, tachyphémie, coqs à l'âne, ainsi que des douleurs à l'estomac et nausées, sans autres troubles associés. L'arrêt du traitement a conduit à une disparition des symptômes en deux jours. Ainsi, cet effet indésirable est le seul à avoir un score d'imputabilité égal à 2 (responsabilité médicamenteuse probable).

Nous avons tout de même retrouvé deux effets indésirables psychiatriques qui n'étaient pas attendus selon le RCP. L'incohérence n'est pas décrite mais le terme « état confusionnel » est mentionné dans la monographie, de manière peu fréquente. La tachyphrénie n'est pas non plus retrouvée. La tachyphrénie peut s'apparenter à l'hyperactivité qui devient plus cognitive à l'âge adulte, avec un flot idéique difficile à contrôler. Ces effets indésirables sont également des symptômes du TDAH.

4.2.2 Affections du système nerveux

Les affections neurologiques viennent en deuxième position (n=5/44 ; 11,4% ; tableau 5). Ces effets indésirables ont été rapportés chez 3 patients. Quatre effets indésirables déclarés sont retrouvés dans le RCP, de survenue très fréquente à peu fréquente, un

effet indésirable était donc inattendu. L'imputabilité pour ces 5 cas est considérée comme peu probable. Les 5 cas étaient des cas non graves.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Céphalée	2	1	oui	non
Paresthésie	1	1	non	non
Sédation	1	1	oui	non
Tremblement	1	1	oui	non
Sous-total	5			

TABLEAU 5 : Affections du système nerveux – caractéristiques des effets indésirables

L'impression de pesanteur dans l'hémicorps gauche, caractérisée par le terme PT de paresthésie, n'est pas retrouvée dans le RCP. La monographie nord-américaine, en revanche, mentionne ce risque avec une fréquence indéterminée. Dans la littérature, une étude comparative entre méthylphénidate et placebo chez 359 adultes atteints de TDAH retrouvait la survenue de paresthésies chez 4% des patients traités versus 0% dans le groupe placebo (65). Il était conclu à une possible responsabilité du méthylphénidate, au vu des quelques données retrouvées, dans la survenue de ce trouble chez cette patiente de 26 ans, suivie pour TDAH.

4.2.3 Troubles du métabolisme et de la nutrition

Les troubles du métabolisme et de la nutrition sont représentés par un seul effet indésirable, appétit diminué, survenu pour 4 patients (n=4/44 ; 9,1% ; tableau 6). L'appétit diminué est un effet indésirable très fréquemment décrit sous méthylphénidate (59,62). L'imputabilité du méthylphénidate chez ces 4 patients était peu probable et les cas n'étaient pas des cas graves.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Appétit diminué	4	1	oui	non
Sous-total	4			

TABLEAU 6 : Troubles du métabolisme et de la nutrition - caractéristiques des effets indésirables

Il est admis que le traitement par des stimulants pendant l'enfance réduit modestement la croissance staturopondérale et ces effets semblent s'atténuer avec le temps, sans affecter la croissance définitive à l'âge adulte (66). Toutefois, des cas d'anorexie sévère ont été rapportés chez l'enfant et l'adolescent (67). Une étude a porté sur la relation entre la perte de poids liée au méthylphénidate chez les patients souffrant de TDAH et les hormones impliquées dans la régulation de l'appétit : ghréline, leptine adiponectine ainsi que le BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor* ou facteur neurotrophique dérivé du cerveau) (68). Elle comparait un groupe TDAH avec des enfants âgés de 6 à 18 ans, chez qui un traitement par méthylphénidate était instauré, à un groupe contrôle « en bonne santé ». Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe TDAH après 2 mois de traitement comprenaient la perte d'appétit (70% des patients) et la perte de poids (66,7%). Les auteurs concluaient que la leptine et le BDNF n'étaient pas associés au manque d'appétit et/ou à la perte de poids dû au traitement par méthylphénidate, contrairement à la ghréline et l'adiponectine qui pourraient jouer un rôle dans les mécanismes neurobiologiques sous-jacents.

Par ailleurs, le sexe serait également un déterminant dans la modification de l'appétit sous méthylphénidate. Ainsi, les femmes présentent généralement des réactions comportementales plus importantes aux stimulants que les hommes, y compris une perte d'appétit (69). Dans notre cohorte, nous ne retrouvons pas cette différence, à nuancer de par la petite taille de notre échantillon.

4.2.4 Affections cardiaques

Les affections cardiaques représentent $n=3/44$ soit 6,8% des observations (tableau 7). Leur survenue concerne 3 patients. Les palpitations étaient attendues puisqu'elles sont un effet indésirable de survenue fréquente d'après le RCP (moins de 1 patient sur 10). Cependant, l'imputabilité était peu probable pour les 3 cas, tous non graves.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Palpitations	3	1	oui	non
Sous-total	3			

TABLEAU 7 : Affections cardiaques - caractéristiques des effets indésirables

De par ses propriétés dopaminergiques et noradrénergiques, le méthylphénidate agit sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle. A dose thérapeutique, les études contrôlées versus placebo montrent de façon statistiquement significative une augmentation de la fréquence cardiaque (2–6 bpm), de la pression artérielle systolique (2–4 mmHg) et de la pression artérielle diastolique (1–3 mmHg) (70). La toxicité cardiaque du méthylphénidate correspond à un syndrome sympathomimétique entraîné par un blocage excessif du transporteur NET, conduisant à une surstimulation des récepteurs α - et β -adrénergiques (71). Les récepteurs β_1 représentent environ 80% des récepteurs adrénergiques cardiaques. Leur stimulation induit une augmentation de la force de contraction cardiaque (effet inotrope positif) et de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif), qui expose à des troubles du rythme cardiaque, des tachycardies et des crises d'angor (72). Par ailleurs, il a été observé, chez l'adulte, une augmentation de l'intervalle QT, significative statistiquement mais à priori sans conséquence clinique sous méthylphénidate (62).

4.2.5 Affections gastro-intestinales

Les affections gastro-intestinales concernent n=3/44 soit 6,8% des observations (tableau 8), pour 3 patients. Ces effets sont mentionnés dans le RCP, de survenue très fréquente. L'imputabilité était considérée comme peu probable (I=1) et les cas étaient non graves.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Bouche sèche	2	1	oui	non
Nausée	1	1	oui	non
Sous-total	3			

TABLEAU 8 : Affections gastro-intestinales - caractéristiques des effets indésirables

4.2.6 Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Les affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif concernent n=3/44 soit 6,8% des observations (tableau 9). Trois patients ont présenté ces effets indésirables, décrits dans le RCP (peu fréquent à fréquence indéterminée). Pour ces effets, le score d'imputabilité était égal à 1 et ils étaient considérés comme non graves.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Contractures musculaires	1	1	oui	non
Tension musculaire	1	1	oui	non
Trismus	1	1	oui	non
Sous-total	3			

TABLEAU 9 : Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif - caractéristiques des effets indésirables

4.2.7 Affections oculaires

Les affections oculaires représentent n=2/44 soit 4,5% des observations (tableau 10). Deux patients ont présenté ces effets indésirables inattendus. L'imputabilité était considérée comme peu probable et les cas étaient non graves.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Baisse de l'acuité visuelle	1	1	non	non
Photophobie	1	1	non	non
Sous-total	2			

TABLEAU 10 : Affections oculaires - caractéristiques des effets indésirables

Ces deux effets indésirables, inattendus, ont donc fait l'objet d'une réponse détaillée : une responsabilité du méthylphénidate ne pouvait être exclue et les deux cas ont été enregistrés dans la BNPV.

De manière générale, les effets indésirables oculaires sous méthylphénidate sont peu fréquents. Au niveau oculaire, les récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques sont impliqués dans la contraction des muscles ciliaires et du sphincter de la pupille, et donc dans la régulation des phénomènes d'accommodation et de pression intraoculaire. En théorie, l'augmentation des concentrations synaptiques de noradrénaline sous méthylphénidate, si elle concerne les circuits noradrénergiques oculaires, pourrait donc donner lieu à des effets indésirables visuels chez les patients traités par méthylphénidate.

Dans la littérature nous retrouvons deux cas présentant ces mêmes effets indésirables. Le premier cas concerne un garçon de 9 ans ayant présenté une baisse significative de l'acuité visuelle secondaire à un trouble de l'accommodation, après

avoir été traité par méthylphénidate à libération contrôlée et lisdexamfétamine (Vyvanse®). Les auteurs alertent sur l'importance de considérer toute modification de la vision, suite à l'introduction d'un médicament psychostimulant, comme un effet indésirable potentiel (73).

L'autre cas concerne un garçon de 7 ans souffrant de TDAH, ayant développé une photophobie bilatérale. Le méthylphénidate a été arrêté et réintroduit à plusieurs reprises, et à chaque essai, la photophobie est réapparue immédiatement. Les auteurs expliquent qu'en augmentant l'excitabilité corticale, il est possible que le méthylphénidate augmente la sensibilité à certains stimuli tels que la lumière (74).

4.2.8 Affections vasculaires

Les affections vasculaires représentent n=2/44 soit 4,5% des observations (tableau 11). Deux patients ont présenté ces effets indésirables attendus et fréquents. L'imputabilité était considérée comme peu probable et les 2 cas étaient non graves.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Froideur des extrémités	2	1	oui	non
Sous-total	2			

TABLEAU 11 : Affections vasculaires - caractéristiques concernant les effets indésirables

Il s'agit d'un effet indésirable observé dans les études cliniques menées chez des patients adultes et rapporté avec une fréquence plus élevée que chez les enfants et les adolescents (37). Il faut noter que la survenue d'un phénomène de Raynaud est également possible bien que très rare. La survenue de cet effet indésirable est à mettre en lien avec le mécanisme d'action noradrénergique du méthylphénidate. Ainsi, les traitements pharmacologiques du TDAH ont été rapportés comme étant associés au phénomène de Raynaud et plus largement à d'autres signes de vasoconstrictions périphériques. Les taux extracellulaires de dopamine et de noradrénaline augmentés par le méthylphénidate peuvent induire une constriction des vaisseaux sanguins (75). La stimulation des récepteurs α 1-adrénergiques entraîne une contraction des muscles lisses et une vasoconstriction artérielle et veineuse périphérique, conduisant à une hypertension artérielle (72). La survenue du phénomène de Raynaud lié au méthylphénidate semble dose-dépendant (75).

4.2.9 Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Les troubles généraux et anomalies au site d'administration représentent n=2/44 soit 4,5% des observations (tableau 12). Deux patients ont présenté ces effets indésirables, avec un score I = 1. La douleur thoracique est un effet décrit de survenue peu fréquente. La sensation de décontraction n'est par contre pas mentionnée dans le RCP. Ce signalement n'avait pas fait l'objet d'une réponse détaillée.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Douleur thoracique	1	1	oui	non
Sensation de décontraction	1	1	non	non
Sous-total	2			

TABLEAU 12 : Troubles généraux et anomalies au site d'administration – caractéristiques des effets indésirables

4.2.10 Affections congénitales, familiales et génétiques

Les affections congénitales, familiales et génétiques représentent n=1/44 soit 2,3% des observations (tableau 13). La cardiopathie congénitale a été rapportée chez l'enfant d'une femme traitée lors de sa grossesse.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Cardiopathie congénitale	1	1	non	oui
Sous-total	1			

TABLEAU 13 : Affections congénitales, familiales et génétiques - caractéristiques des effets indésirables

Ce cas a fait l'objet d'une réponse détaillée de par son caractère inattendu et sa gravité : une responsabilité médicamenteuse dans la survenue de cette cardiopathie était peu probable (I=1) mais ne pouvait toutefois être écartée, notamment à cause de la toxicité cardiaque in utero de la paroxétine, également prise par la patiente. Une participation du méthylphénidate ne pouvait être exclue, sur la base des données disponibles chez la femme enceinte. Ce cas a donc été enregistré avec une imputabilité peu probable.

4.2.11 Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les affections de la peau et du tissu sous-cutané représentent n=1/44 soit 2,3% des observations (tableau 14). Un patient était concerné par de l'hyperhydrose. Il s'agit d'un effet attendu et dans ce cas non grave. L'imputabilité était peu probable.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Hyperhydrose	1	1	oui	non
Sous-total	1			

TABLEAU 14 : Affections de la peau et du tissu sous-cutané - caractéristiques des effets indésirables

4.2.12 Affections de l'oreille et du labyrinthe

Les affections de l'oreille et du labyrinthe représentent n=1/44 soit 2,3% des observations (tableau 15). Des vertiges ont été rapportés chez un patient. Il s'agit d'un effet indésirable attendu et fréquent. L'imputabilité était peu probable et le cas était classé comme non grave.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Vertige	1	1	oui	non
Sous-total	1			

TABLEAU 15 : Affections de l'oreille et du labyrinthe - caractéristiques des effets indésirables

4.2.13 Affections des organes de reproduction et du sein

Les affections des organes de reproduction et du sein représentent n=1/44 soit 2,3% des observations (tableau 16). Une dysérection a été rapportée chez un patient. Des cas de dysfonction érectiles, de fréquence indéterminée, sont mentionnés dans le RCP. Le cas était non grave avec une imputabilité peu probable.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Dysérection	1	1	oui	non
Sous-total	1			

TABLEAU 16 : Affections des organes de reproduction et du sein - caractéristiques des effets indésirables

4.2.14 Investigations

Ce SOC (tests et résultats des tests) représente n=1/44 soit 2,3% des observations (tableau 17). L'effet indésirable est survenu chez un patient. La perte de poids est décrite de manière fréquente et ce cas était considéré comme non grave et peu probable.

Terme PT	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Poids diminué	1	1	oui	non
Sous-total	1			

TABLEAU 17 : Investigations - caractéristiques des effets indésirables

4.3 Questions

Sur la période considérée, 33 questions (figure 7) ont été posées au CRPV.

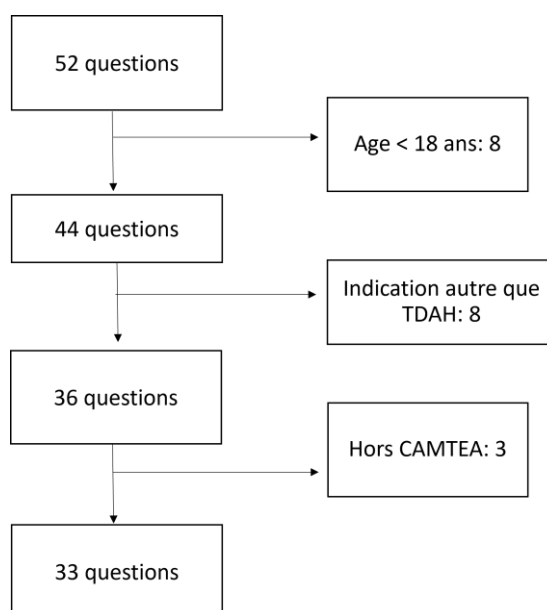


FIGURE 7 : Sélection des questions selon les critères d'inclusion et d'exclusion

2 patients étaient traités par Ritaline®, 4 patients par Concerta LP®, 4 patients par Quasym LP®, 2 patients par Médikinet LM®. Pour 22 patients, seul le traitement par méthylphénidate était mentionné, sans plus de précisions sur la spécialité utilisée.

Type de question	Effet indésirable	Interaction médicamenteuse	Bon usage	Grossesse
Total	10	14	7	2
Lien de causalité retenu entraînant un enregistrement dans la BNPV	8	0	0	1

TABLEAU 18 : Répartition du type de questions et nombre d'enregistrements correspondants dans la BNPV

4.3.1 Questions concernant une suspicion d'effet indésirable

Le tableau 19 ci-dessous résume les différents effets indésirables pour lesquels le CRPV a été interrogé, présentés par ordre de fréquence descendante. Les effets indésirables concernés, ayant été présentés dans la partie précédente, ne seront pas redétaillés ici.

Classification des effets indésirables (EI) par Classe SOC/Terme (PT) (MedDRA v 25.0)	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Affections psychiatriques				
Délire de persécution	1	1	oui	oui
Humeur modifiée	1	1	oui	non
Incohérence	1	1	non	oui
Logorrhée	1	1	oui	oui
Tachyphrénie	1	1	non	oui
Trouble psychotique bref avec facteur de stress marqué	1	1	oui	oui
Sous-total	6			
Affections oculaires				
Baisse de l'acuité visuelle	1	1	non	non
Photophobie	1	1	non	non
<i>Vision trouble</i>	<i>1</i>	<i>Non enregistré</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>
Sous-total	2			

Classification des effets indésirables (EI) par Classe SOC/Terme (PT) (MedDRA v 25.0)	Nombre total d'EI	Score d'imputabilité (I)	Caractère attendu selon le RCP	Critère de gravité
Affections vasculaires				
Froidure des extrémités	2	1	oui	non
Sous-total	2			
Affections du système nerveux				
Paresthésie	1	1	non	non
Sous-total	1			
Affections cardiaques				
Palpitations	1	1	oui	non
Sous-total	1			
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Contractures musculaires	1	1	oui	non
Sous-total	1			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Douleur thoracique	1	1	oui	non
Sous-total	1			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Hyperhydrose	1	1	oui	non
Sous-total	1			
Affections des organes de reproduction et du sein				
Dysérection	1	1	oui	non
Sous-total	1			
Affections du rein et des voies urinaires				
Lithiase urinaire	1	non enregistré	non	non
Sous-total	1			
TOTAL	16			

TABLEAU 19 : Classification des effets indésirables ayant donné lieu à question

Sur les 10 questions qui concernaient une suspicion d'effet indésirable, 8 questions ont fait l'objet d'un enregistrement dans la BNPV (tableau 3).

Deux questions n'ont pas donné lieu, après réponse détaillée, à enregistrement dans la BNPV. Une première question portait sur la responsabilité de la Ritaline® dans la survenue d'épisodes fréquents de lithiase urinaire chez un homme de 19 ans, également traité par Dépakine Chrono® (valproate de sodium) pour épilepsie. Devant l'absence de données retrouvées dans la littérature, il n'était pas possible d'établir une éventuelle responsabilité du méthylphénidate ou du valproate de sodium.

Une autre question a donné lieu à une réponse succincte car l'effet indésirable concerné, une vision trouble, était bien décrit dans la monographie du méthylphénidate ainsi que dans la monographie de la sertraline, les deux traitements pris par le patient concerné. Ainsi, après avoir éliminé les facteurs de risques et éléments pouvant faire évoquer un accident ischémique, le traitement pouvait être poursuivi sous réserve d'un suivi ophtalmologique régulier en cas de persistance, d'autant plus que le glaucome et la cataracte sont également décrits avec le méthylphénidate, bien que très rares. Le CRPV ne disposait pas des informations nécessaires *a minima* pour pouvoir enregistrer le cas dans la BNPV.

4.3.2 Questions interactions médicamenteuses

Le tableau ci-dessous (tableau 20) reprend l'ensemble des questions interactions médicamenteuses en fonction du médicament interagissant concerné.

- 6 médicaments de la sphère psychiatrique ;
- 4 médicaments de la sphère neurologique ;
- 1 médicament de la sphère cardiologique ;
- 1 médicament du système génito-urinaire et hormones sexuelles ;
- 2 médicaments immunomodulateurs ;
- 1 question « autre médicament » à propos d'une interaction avec le bleu de méthylène.

9 questions ont été posées en vue d'une instauration d'un traitement par méthylphénidate, 1 question concernait une potentielle interaction à confirmer entre le méthylphénidate et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Pour 4 questions, le contexte de la demande n'était pas connu.

Médicament	Classe thérapeutique	Domaine	IAM anticipée ou IAM à confirmer	Réponse
Escitalopram Oxycodone Vitamine B12 « Formule sommeil » du laboratoire Giphar	Antidépresseur ISRS Antalgique opioïde palier III	Psychiatrie et traitement de la douleur	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Risque théorique de syndrome sérotoninergique par addition des mécanismes d'action (escitalopram) et par addition d'effets indésirables (oxycodone)
Sertraline Cimétidine Nébivolol Kétoprofène	Antidépresseur ISRS Antihistaminique H2 Bêta-bloquant Anti-inflammatoire non stéroïdien	Psychiatrie	IAM anticipée (sertraline pas encore prescrite)	Introduction de sertraline possible sous réserve d'une vigilance accrue. Risque théorique de syndrome sérotoninergique par addition des mécanismes d'action
Vortioxétine	Autre antidépresseur	Psychiatrie	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Risque théorique de syndrome sérotoninergique par addition des mécanismes d'action
Nalméfène	Antagoniste des opiacés – utilisé dans la dépendance alcoolique	Psychiatrie	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Aucune IAM attendue
Buprénorphine	Agoniste-antagoniste morphinique – utilisé dans la dépendance aux opiacés	Psychiatrie	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Risque théorique de syndrome sérotoninergique par addition d'effets indésirables
Aripiprazole	Antipsychotique atypique	Psychiatrie	Donnée manquante	Peu de publications – surveiller apparition d'éventuels troubles du mouvement
Ibuprofène et kétoprofène	Anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement des migraines ophtalmiques	Neurologie	IAM à confirmer (Quasym LP® prescrit)	Aucune IAM attendue mais le MPH en lui-même peut provoquer des céphalées
Triptans	Antimigraineux agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1	Neurologie	Donnée manquante	Aucune IAM attendue mais le MPH en lui-même peut provoquer des céphalées. Association qui potentialise un risque d'hypertension : surveillance régulière de la pression artérielle
Lamotrigine et valproate de sodium	Antiépileptiques	Neurologie	Donnée manquante	Aucune IAM attendue avec la lamotrigine – risque d'IAM avec le valproate de sodium : risque d'augmentation de l'exposition au MPH. MPH abaisse seuil épiléptogène

Médicament	Classe thérapeutique	Domaine	IAM anticipée ou IAM à confirmer	Réponse
Golimumab	Immunosuppresseur anti-TNF α	Immunomodulation	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Aucune IAM attendue
Méthotrexate Bétaméthasone/calcipotriol Salbutamol Desloratadine Solacy®	Immunosuppresseur Corticoïde associé à un analogue de la vitamine D β 2-mimétique Antihistaminique H1 Médicament du rhume et de la toux	Immunomodulation	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Aucune IAM attendue
Flécaïnide	Antiarythmique classe Ic	Cardiologie	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Aucune IAM attendue mais surveillance cardiologique accrue conseillée
Androtardyl® (testostérone énanthate)	Androgène	Génito-urinaire et hormones sexuelles	Donnée manquante	Aucune IAM attendue
Bleu de méthylène	Antidote	Autre	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Association déconseillée : risque d'interaction pharmacodynamique

TABLEAU 20 : Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses
IAM : interaction médicamenteuse, MPH : méthylphénidate

4.3.2.1 Interactions avec des médicaments de la sphère psychiatrique

Six questions concernaient la sphère psychiatrique (tableau 21). Cinq questions concernaient des IAM théoriques, avant introduction du traitement. Pour une question, le contexte de la recherche d'interaction n'a pas pu être précisé. Ces questions représentent presque la moitié des questions posées concernant les IAM.

Médicament	Classe thérapeutique	Année de rédaction du courrier	IAM anticipée ou IAM à confirmer	Réponse
Escitalopram	Antidépresseur ISRS	2020	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Risque théorique de syndrome sérotoninergique par addition des mécanismes d'action (escitalopram)
Sertraline	Antidépresseur ISRS	2020	IAM anticipée (sertraline pas encore prescrite)	Introduction de sertraline possible sous réserve d'une vigilance accrue. Risque théorique de syndrome sérotoninergique par addition des mécanismes d'action

Médicament	Classe thérapeutique	Année de rédaction du courrier	IAM anticipée ou IAM à confirmer	Réponse
Vortioxétine	Autre antidépresseur	2021	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Risque théorique de syndrome sérotoninergique par addition des mécanismes d'action
Nalméfène	Antagoniste des opiacés – utilisé dans la dépendance alcoolique	2016	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Aucune IAM attendue
Buprénorphine	Agoniste-antagoniste morphinique – utilisé dans la dépendance aux opiacés	2021	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Risque théorique de syndrome sérotoninergique par addition d'effets indésirables
Aripiprazole	Antipsychotique atypique	2019	Donnée manquante	Peu de publications – surveiller apparition d'éventuels troubles du mouvement

TABLEAU 21 : Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses pour la sphère psychiatrique

Le CRPV a été interrogé sur l'existence d'une interaction médicamenteuse potentielle avec trois antidépresseurs à tropisme sérotoninergique : escitalopram, sertraline et vortioxétine. L'association du méthylphénidate avec ces trois molécules entraîne un risque de syndrome sérotoninergique théorique par effet additif. Cette interaction médicamenteuse n'est pas listée dans le référentiel national des interactions médicamenteuses (Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM) (76). De plus, le RCP fait mention de cas rapportés avec le méthylphénidate d'une possible inhibition du métabolisme de certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), correspondant à une éventuelle interaction pharmacocinétique, sans pour autant déconseiller voire contre-indiquer cette association. De fait, l'association était estimée comme possible, en portant une attention particulière à la survenue de symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique. Dans tous les cas, en cas de troubles dépressifs associés, il est préférable d'utiliser un antidépresseur peu sédatif et non tricyclique, comme les antidépresseurs noradrénergiques.

Deux autres questions étaient en lien avec des médicaments utilisés dans le cadre de sevrages : le nalméfène, pour un sevrage alcoolique, et la buprénorphine dans un contexte de sevrage aux opiacés. Aucune interaction médicamenteuse n'était mentionnée dans les RCP ou dans le Thésaurus. Dans la littérature, nous ne retrouvons pas de cas rapporté d'interaction médicamenteuse avec le nalméfène ou

la buprénorphine. Seul le *Stockley's Drug Interaction* (12^{ème} édition) (77), ouvrage international de référence sur les interactions médicamenteuses, mentionne une interaction du méthylphénidate avec les opioïdes en général, à l'origine d'une majoration de leurs effets analgésiques et d'une réduction des effets sédatifs et dépresseurs respiratoires. Dans une revue de la littérature s'intéressant aux interactions médicamenteuses avec les opioïdes, la méthadone et la buprénorphine, il est spécifié que les psychostimulants, dont le méthylphénidate, n'entraînent pas d'interactions avec la buprénorphine (78). Si toutefois l'association méthylphénidate/buprénorphine s'avérait nécessaire, un suivi régulier était recommandé face au risque accru de syndrome sérotoninergique (effet indésirable commun aux deux molécules) et au risque théorique de troubles du rythme cardiaque.

Enfin, une question concernait le risque d'une interaction médicamenteuse avec l'aripiprazole, antipsychotique atypique. Le CRPV recommandait de surveiller avec prudence cette association et en particulier l'apparition d'éventuels troubles du mouvement.

4.3.2.2 Interactions avec des médicaments de la sphère neurologique

Médicament	Classe thérapeutique	Année de rédaction du courrier	IAM anticipée ou IAM à confirmer	Réponse
Ibuprofène et kétoprofène	Anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement des migraines ophtalmiques	2017	IAM à confirmer (Quasym LP® prescrit)	Aucune IAM attendue mais le MPH en lui-même peut provoquer des céphalées
Triptans	Antimigraineux agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1	2019	Donnée manquante	Aucune IAM attendue mais le MPH en lui-même peut provoquer des céphalées. Association qui potentialise un risque d'hypertension : surveillance régulière de la pression artérielle
Lamotrigine et valproate de sodium	Antiépileptiques	2018	Donnée manquante	Aucune IAM attendue avec la lamotrigine – risque d'IAM avec le valproate de sodium : risque d'augmentation de l'exposition au MPH. MPH abaisse seuil épileptogène
Oxycodone	Antalgique opioïde pallier III	2020	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Risque théorique de syndrome sérotoninergique par addition d'effets indésirables

TABLEAU 22 : Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses pour la sphère neurologique

Quatre questions concernaient le domaine de la neurologie (tableau 22). Une question était une interaction à confirmer car le méthylphénidate était déjà instauré, une question concernait une interaction anticipée et le contexte des deux autres questions n'était pas connu.

Deux questions concernaient les migraines avec une question concernant l'emploi de kétoprofène ou d'ibuprofène (anti-inflammatoires non stéroïdiens) dans les migraines ophtalmiques ; et une autre à propos de l'emploi de triptans, en association avec le méthylphénidate. Le méthylphénidate en lui-même est pourvoyeur de céphalées de manière très fréquente et de migraines de fréquence indéterminée. Dans ces deux cas, aucune interaction particulière n'a été retrouvée (RCP et Thésaurus). Par contre, en cas d'association au méthylphénidate, une vigilance était requise en cas de fréquence et d'intensité inhabituelle des céphalées.

Une autre question concernait le valproate de sodium et la lamotrigine dans le traitement des crises d'épilepsies, en association au méthylphénidate. Aucune interaction n'était retrouvée pour l'association lamotrigine/méthylphénidate dans le Thésaurus ou les RCP. Cependant, une interaction par augmentation de la toxicité du méthylphénidate par l'acide valproïque a été décrite. Gara et al. (79) rapportaient en 2000 les cas de deux enfants traités par acide valproïque et ayant présenté des dyskinésies sévères et un bruxisme rapidement et respectivement après la première dose et la deuxième dose de méthylphénidate. Les auteurs suggéraient une augmentation de la toxicité du méthylphénidate par l'acide valproïque, les symptômes présentés étant caractéristiques du méthylphénidate, possiblement par un mécanisme d'ordre pharmacocinétique ou par potentialisation des effets dopaminergiques de chaque molécule (79).

Par ailleurs, le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie car il peut abaisser le seuil épileptogène.

Enfin, pour l'oxycodone, antalgique opioïde de pallier III, aucune interaction médicamenteuse contre-indiquant l'introduction de méthylphénidate n'était retrouvée (RCP et Thésaurus). Toutefois, un risque de syndrome sérotoninergique était possible, par addition des effets indésirables.

4.3.2.3 Interactions avec des médicaments immunomodulateurs

Médicament	Classe thérapeutique	Année de rédaction du courrier	IAM anticipée ou IAM à confirmer	Réponse
Golimumab	Immunosuppresseur anti-TNF α	2020	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Aucune IAM attendue
Méthotrexate	Immunosuppresseur antifolique	2019	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Aucune IAM attendue

TABLEAU 23 : Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses pour les immunomodulateurs

Deux questions concernaient une éventuelle interaction médicamenteuse anticipée entre méthylphénidate et médicaments à visée immunomodulatrice : golimumab (anticorps monoclonal anti-TNF α) et méthotrexate (tableau 23). Pour ces deux molécules, aucune interaction n'était attendue (RCP et Thésaurus).

4.3.2.4 Interactions avec des médicaments de la sphère cardiologique

Médicament	Classe thérapeutique	Année de rédaction du courrier	IAM anticipée ou IAM à confirmer	Réponse
Flécaïnide	Antiarythmique classe Ic	2020	IAM anticipée (MPH non prescrit)	Aucune IAM attendue mais surveillance cardiologique accrue

TABLEAU 24 : Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses pour la sphère cardiologique

Sur le plan cardiologique, une question concernait le flécaïnide, un antiarythmique de classe Ic (tableau 24). Il s'agissait d'une interaction anticipée. Aucune interaction d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'était retrouvée entre flécaïnide et méthylphénidate dans les RCP ou le Thésaurus des interactions médicamenteuses. Le risque d'effets indésirables d'ordre cardiovasculaire est bien connu sous méthylphénidate, en particulier l'augmentation de la fréquence cardiaque et/ou de la tension artérielle, des arythmies ainsi que des palpitations, imposant la prudence sur ce type d'association.

4.3.2.5 Interactions avec des médicaments du système génito-urinaire et hormones sexuelles

Médicament	Classe thérapeutique	Année de rédaction du courrier	IAM anticipée ou IAM à confirmer	Réponse
Androtardyl® (testostérone énanthate)	Androgène	2019	Donnée manquante	Aucune IAM attendue

TABLEAU 25: Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses pour la sphère génito-urinaire et hormones sexuelles

Une question concernait l'Androtardyl® (testostérone énanthate) utilisé en tant que traitement substitutif des hypogonadismes masculins (tableau 25). Nous n'avons pas retrouvé de données en faveur d'une interaction entre ces deux médicaments. Nous retrouvons une étude qui portait sur l'effet du méthylphénidate sur les taux de testostérone chez 203 enfants atteints de TDAH. A court terme, le méthylphénidate ne semble pas entraîner de baisse significative du taux de testostérone salivaire (80).

4.3.2.6 Interactions avec d'autres médicaments

Médicament	Classe thérapeutique	Année de rédaction du courrier	IAM anticipée ou IAM à confirmer	Réponse
Bleu de méthylène	Antidote	2021	IAM anticipée (MPH pas encore prescrit)	Association déconseillée : risque interaction pharmacodynamique

TABLEAU 26: Tableau récapitulatif des questions interactions médicamenteuses – autres médicaments

Le tableau 26 répertorie la dernière question concernant une interaction médicamenteuse anticipée. Le CRPV avait été interrogé sur le cas d'une patiente atteinte de méthémoglobinémie et traitée par bleu de méthylène. Une interaction d'ordre pharmacodynamique entre bleu de méthylène et méthylphénidate est mentionnée dans le RCP et le Thésaurus. Il en résulte une association déconseillée avec un risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives. Pour rappel, la méthémoglobinémie est une maladie héréditaire ou, le plus souvent, acquise liée à une exposition à des agents oxydants. Elle se caractérise par un taux sanguin trop élevé d'hémoglobine oxydée, la méthémoglobine, incapable de transporter l'oxygène. Ainsi, l'oxygénation des tissus est diminuée chez les patients souffrant de cette maladie, les exposant à un risque accru d'hypoxie tissulaire.

L'association semblait possible en l'absence de contre-indication et après évaluation de la balance bénéfice/risque à initier un traitement par méthylphénidate. En cas d'association, la survenue d'éventuels effets indésirables en lien avec l'effet vasoconstricteur du méthylphénidate, qui pourrait alors majorer le risque d'hypoxie tissulaire, doit faire l'objet d'une attention particulière.

4.3.3 Questions bon usage

Sept questions portaient sur le bon usage du méthylphénidate.

4.3.3.1 Questions en lien avec la pharmacocinétique du méthylphénidate

Cinq questions étaient en lien avec la pharmacocinétique du méthylphénidate : trois portaient sur l'étape d'absorption, et deux sur l'étape de métabolisation.

Une question concernait l'impact de troubles du transit sur l'absorption du méthylphénidate, chez un patient souffrant de TDAH, traité par Concerta LP® associé à un trouble bipolaire sous-jacent. Il présentait d'importants troubles du transit à type d'accélération, posant alors la question de leur éventuel impact quant à l'absorption du méthylphénidate. D'un point de vue général, les troubles à type d'accélération du transit s'accompagnent de perturbations de l'absorption des médicaments au niveau intestinal. Le laboratoire commercialisant le Concerta LP® a été contacté et a indiqué que les comprimés sont majoritairement dégradés au niveau de l'intestin et leur absorption, sans pouvoir être quantifiée, est donc susceptible d'être modifiée en cas d'accélération importantes du transit.

Une autre question concernait une éventuelle adaptation posologique en fonction du poids du patient chez un patient obèse. Pour l'adaptation posologique chez ce patient obèse, recevant la posologie maximale de 54 mg/jour de Concerta LP®, il n'était pas possible de conclure à un possible bénéfice d'une augmentation de posologie du méthylphénidate chez ce patient, devant l'absence de données et l'existence du risque cardiotoxique dose-dépendant.

La troisième question concernait les conséquences sur l'absorption du méthylphénidate chez une patiente avec bypass gastrique. De façon générale, l'impact d'une chirurgie de bypass gastrique sur la pharmacocinétique médicamenteuse varie grandement selon les molécules. Bien que la dissolution du méthylphénidate ne soit pas significativement modifiée dans un modèle in vitro de chirurgie de bypass, il se pourrait qu'elle diffère en situation in vivo. Au vu du peu de données disponibles, il

n'était pas retrouvé de contre-indication formelle sur le plan pharmacologique à la mise en place d'un traitement par méthylphénidate, mais une prudence particulière sera à effectuer : incrémentation progressive de la posologie.

Enfin, deux questions étaient relatives à l'existence de profils métaboliques lents et rapides pouvant expliquer en partie la variabilité interindividuelle de réponses au traitement médicamenteux par méthylphénidate. De nombreux facteurs peuvent expliquer les variations interindividuelles de réponses au méthylphénidate. Comme évoqué précédemment (cf. paragraphe 2.3.3 « Facteurs de variabilité de la réponse »), un allèle (G143E) du gène codant la carboxylestérase CES1 a été associé à un ralentissement du métabolisme du méthylphénidate, évoquant donc un profil de métaboliseur lent. En revanche, nous n'avons pas retrouvé de profil de métaboliseur rapide dans la littérature, pouvant être un facteur de résistance au traitement aux posologies classiques.

4.3.3.2 Questions concernant des patients à terrain particulier

Une question portait sur la possibilité d'instaurer un traitement chez un patient ayant un terrain migraineux ainsi qu'un syndrome de Raynaud. La migraine est une problématique relativement fréquente et pose question dans le traitement du TDAH : pour mémoire, deux questions interaction médicamenteuse portaient sur l'association aux triptans et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des patients migraineux (cf. paragraphe 4.3.2.2 « Interactions avec des médicaments de la sphère neurologique »). Le méthylphénidate peut être responsable de céphalées et de migraines. En ce qui concerne le syndrome de Raynaud, il s'agit également d'un effet indésirable mentionné dans le RCP, de fréquence très rare. Aussi, le méthylphénidate est lui-même inducteur de deux effets indésirables mais n'est pas pour autant contre-indiqué. Une surveillance renforcée est toutefois indispensable dans ces situations.

La possibilité d'instaurer un traitement par méthylphénidate chez une patiente ayant subi une thyroïdectomie était également posée. Le méthylphénidate est contre-indiqué en cas d'hyperthyroïdie ou de thyrotoxicose, en raison de ses propriétés sympathomimétiques indirectes. Il n'y a pas de mention de précaution particulière à adopter chez un patient substitué par l'évothyroxine et équilibré. Le suivi de la TSH sera à réaliser de manière régulière afin de détecter une éventuelle hyperthyroïdie en cas de déséquilibre du traitement substitutif.

4.3.4 Questions grossesse et allaitement

Deux questions grossesse ont été reçues dans le cadre du suivi de la CAMTEA-MPH. Une question n'a pas conduit à un enregistrement dans la BNPV. Il s'agissait d'une question générale sur les données existantes lors d'un traitement par méthylphénidate chez la femme enceinte, posée par un médecin intervenant dans le cadre de la CAMTEA-MPH. Le maintien du méthylphénidate est à évaluer selon la balance bénéfice/risque pour la patiente et l'enfant. En raison d'un potentiel risque de malformation cardiaque pour le fœtus, si la poursuite du traitement s'avère nécessaire, un suivi étroit est recommandé. De plus, il existe également un risque de syndrome de sevrage néonatal.

La seconde question grossesse a été décrite précédemment dans la partie Observations (cf. paragraphe 4.2.10 « Affections congénitales, familiales et génétiques »). Cette question concernait une patiente enceinte ayant découvert sa grossesse tardivement, en avril 2018. A l'échographie, il avait été découvert une dilatation du sinus coronaire en rapport avec la persistance de la veine cave supérieure gauche. Il existait aussi une petite asymétrie de taille entre l'aorte et l'artère pulmonaire. Le reste de l'étude anatomique cardiaque était normal.

Pour le méthylphénidate, les données restent peu nombreuses mais semblent rassurantes. La question avait été posée en mai 2018. A l'époque, il n'existait pas d'études fiables concernant le suivi à long terme de bébés exposés in utero au méthylphénidate. La responsabilité médicamenteuse du méthylphénidate dans la survenue de l'anomalie cardiaque (persistance de la veine cave supérieure gauche) de ce bébé semblait peu probable.

Nous n'avons pas retrouvé de question portant sur une problématique d'allaitement sous méthylphénidate.

5 DISCUSSION

Sur la période 2016-2021, la participation du CRPV aux réunions mensuelles de concertation pluridisciplinaire de la CAMTEA-MPH, ainsi que la sensibilisation des professionnels de santé impliqués, a rapporté un faible nombre d'observations et questions, au regard de l'activité annuelle du centre sur cette période. Aucun effet indésirable rapporté n'a généré de signal particulier. La participation du CRPV au dispositif CAMTEA-MPH a permis une surveillance renforcée du profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate dans le cas particulier de l'adulte souffrant de TDAH.

5.1 Particularités de l'utilisation du méthylphénidate chez l'adulte

L'utilisation du méthylphénidate chez l'adulte comporte bien des spécificités, notamment inhérentes aux difficultés diagnostiques du TDAH dans cette population. Il existe une variabilité inter-individuelle dans la présentation clinique, mais également intra-individuelle, avec l'évolution possible des symptômes avec l'âge. De plus, la reconnaissance du TDAH chez l'adulte est plus récente, bien qu'il s'agisse en fait d'une situation clinique relativement fréquente.

Une autre difficulté dans le diagnostic chez l'adulte est la présence de comorbidités psychiatriques. Ces comorbidités se retrouvent fréquemment sous forme de troubles anxieux, de troubles de l'humeur, de troubles de la personnalité, des troubles des conduites alimentaires et des troubles du sommeil (1,29,52). Ces comorbidités peuvent alors entraîner des difficultés sur le plan familial, social et professionnel avec notamment des difficultés dans le maintien dans l'emploi. Dans une étude portant sur 26 744 patients adultes TDAH, 23% d'entre eux présentaient une comorbidité. Les taux étaient particulièrement élevés pour les troubles de l'humeur (22%) troubles anxieux (34%), abus de substances (11%) et troubles du comportement (15%) (14).

Les troubles addictifs et troubles d'utilisation de substances sont également fréquents chez les patients TDAH (1), comme illustré par les deux questions concernant le nalméfène, utilisé dans le sevrage alcoolique et la buprénorphine, utilisée dans le sevrage aux opiacés. En effet, les adultes souffrant d'un TDAH ont en moyenne trois fois plus de risque de développer une comorbidité addictive en comparaison à la population générale. La fréquence des troubles liés à l'abus de substances psychoactives est deux fois plus élevée chez les adultes diagnostiqués TDAH. De 25 à 50 % d'entre eux auraient des problèmes d'abus ou de dépendance aux substances psychoactives (29). Une étude réalisée sur 100 patients nouvellement diagnostiqués

TDAH a révélé que 32% des sujets présentaient une comorbidité addictive (abus ou dépendance sur les 12 derniers mois) : 14,8% des patients ont présenté un abus de substance psychoactive, 7,4% un abus d'alcool ; 6,1% des sujets ont présenté une dépendance à une substance et 3,7% une alcool-dépendance (81). Enfin, les adultes atteints de TDAH présentent également une consommation fréquente de cannabis, estimée entre 34 et 46% (82). Les deux questions relatives à des troubles liés à l'abus de substances ne sont donc pas surprenantes. Il s'agit par ailleurs d'une spécificité propre au patient adulte.

Dans ce travail, le poids de ces comorbidités psychiatriques est illustré par la part prépondérante des effets indésirables psychiatriques et des questions concernant des médicaments de ce domaine.

D'autres comorbidités, ne représentant pas un sujet de préoccupation chez l'enfant, peuvent également être présentes chez l'adulte. Les comorbidités cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle sont à prendre en compte, éventuellement aggravées par un tabagisme, un surpoids et une obésité, fréquents chez le patient atteint de TDAH. Il est également admis que les adolescents et les jeunes adultes atteints de TDAH sont environ trois fois plus susceptibles de développer un diabète de type 2 (83). Or, le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire qui augmente le risque d'hypertension artérielle, d'athérosclérose, de maladie coronarienne et d'AVC.

Bien que le lien de causalité entre le méthylphénidate et la survenue d'événements cardiovasculaires graves ne soit pas démontré, il reste possible que l'activité sympathomimétique du méthylphénidate puisse en augmenter le risque, en particulier chez les patients ayant des facteurs prédisposants. C'est pourquoi un suivi cardiologique reste justifié (84).

La présence de ces comorbidités limite le potentiel d'utilisation du méthylphénidate chez l'adulte. Il est contre-indiqué avec de nombreux troubles psychiatriques, en particulier en cas de diagnostic ou antécédents de dépression sévère, de tendances suicidaires, de symptômes psychotiques, de troubles de l'humeur sévères, de manie, de schizophrénie, de trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline), de diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire épisodique sévère et mal contrôlé. La recherche de comorbidités, en particulier psychiatriques, est donc un préalable nécessaire lors du diagnostic d'un TDAH et avant l'initiation d'un traitement par méthylphénidate. Il est également contre-indiqué en cas de troubles cardiovasculaires

préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies, pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital. Des troubles cérébrovasculaires sous-jacents, notamment anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral, constituent également une contre-indication au méthylphénidate (37).

Enfin, l'association avec certains médicaments expose les patients à un risque d'effets indésirables non négligeable. Cette particularité est illustrée par les questions d'interactions médicamenteuses, avec l'utilisation de médicaments utilisés chez l'adulte et non chez l'enfant, ou très rarement. La complexité de la prescription chez les patients adultes TDAH peut être liée à la polymédication, notamment pour le traitement des comorbidités psychiatriques où l'on peut retrouver des prescriptions d'antipsychotique et d'antidépresseur par exemple.

D'autres spécificités de la prescription chez l'adulte sont illustrées par les questions de bon usage qui permettent de porter ici un éclairage sur des situations spécifiques, pas classiquement étudiées lors du développement d'un nouveau médicament, comme notamment la problématique de l'obésité et de la chirurgie bariatrique.

L'adaptation de posologie chez le patient obèse est une situation qui peut être fréquemment rencontrée puisque l'obésité est une comorbidité bien documentée du TDAH de l'adulte (85), sans qu'il ne soit retrouvé pour autant de consensus spécifique sur l'adaptation posologique du méthylphénidate chez l'adulte obèse. La posologie maximale conseillée en France est de 56 mg/jour. Toutefois, parmi les recommandations retrouvées dans la littérature, nous avons trouvé des données pédiatriques : le *British National Formulary for Children* (BNFC) propose des doses pouvant aller jusqu'à 2,1 mg/kg (pour un maximum de 90 mg/jour) chez l'enfant et l'adolescent non obèse (86). Chez l'adulte, selon le NICE, des doses allant jusqu'à 100 mg/jour de méthylphénidate peuvent être administrées. Le caractère lipophile du méthylphénidate lui permet de passer la barrière hémato-encéphalique et d'avoir une action sur le système nerveux central. Chez le patient obèse, le volume de distribution est augmenté avec l'excès de tissu adipeux, en fonction des caractéristiques physicochimiques du médicament (87). La lipophilie augmente le volume de distribution des médicaments chez le patient obèse, résultant en un allongement de la

demi-vie et donc une accumulation et une élimination retardée du médicament (88). La demi-vie du méthylphénidate pourrait donc être prolongée chez le patient obèse, et son élimination retardée.

Certaines études impliquant spécifiquement le sujet obèse et le méthylphénidate concernent l'impact de ce dernier sur le contrôle de la prise alimentaire. Parmi une de ces études, les patients obèses (n=9) étaient chacun inclus dans trois bras (placebo, méthylphénidate à 0,5 mg/kg et 1 mg/kg) (89). Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative en termes d'efficacité entre ces deux groupes (méthylphénidate faible dose et haute dose). Aucune différence statistique n'était non plus retrouvée entre les deux groupes en termes de fréquence cardiaque et de pouls. En pratique, les quelques données retrouvées ne permettent pas de conclure quant à la balance bénéfices/risques de l'administration de méthylphénidate à des doses supérieures à 54 mg/jour.

Les conséquences d'une chirurgie bariatrique, ici un bypass gastrique, est également en lien avec les problèmes d'obésité rencontrés chez le patient TDAH. Peu de données avaient été retrouvées pour cette situation clinique particulière, d'autant plus que le bypass gastrique est une technique chirurgicale récente. Le manque de données disponibles rend difficile la prédiction de l'impact de la chirurgie bariatrique sur l'absorption des médicaments psychotropes (90). Il n'est pas recommandé d'en augmenter les doses lors de la phase préopératoire afin d'anticiper une éventuelle baisse de l'absorption. Dans la phase postopératoire, une attention particulière devrait être portée sur l'apparition de signes de sevrage et d'effets secondaires dose-dépendants. Deux rapports de cas contradictoires ont été publiés, avec une sensibilité modifiée au méthylphénidate dans les suites d'une chirurgie de bypass gastrique (technique du Roux-en-Y). La première publication rapporte des symptômes évoquant un surdosage médicamenteux (anxiété, agitation, insomnies) deux semaines après la chirurgie (91). Le second cas décrit une diminution importante de la durée d'efficacité médicamenteuse, avec la nécessité d'augmenter la posologie quotidienne à 200 mg par jour, sans que le patient ne rapporte d'effet indésirable autre que des fluctuations de fin de dose (92).

Par contre, les questions en lien avec la réponse au traitement sont des questions pertinentes quel que soit l'âge puisque certains patients, enfants comme adultes, ne répondent pas au traitement. Chez l'adulte, la complexité réside dans le fait que seul

le méthylphénidate (Ritaline LP) possède une AMM dans le traitement du TDAH de l'adulte, sans possibilité de substitution en cas de non-réponse. Les profils métaboliques peuvent expliquer en partie les différences de réponse interindividuelle au méthylphénidate. Cependant, seul un profil de métaboliseur lent semble plausible, qui irait dans le sens d'un surdosage avec la survenue d'effets indésirables plutôt que dans le sens d'une inefficacité (46,93).

Autre situation spécifique à l'adulte, la grossesse est une situation délicate car elle constitue un cas très particulier, dans lequel les données sont très limitées et les enjeux majeurs, en raison des répercussions éventuelles sur l'enfant à naître et la mère en cas d'exposition à un médicament durant la grossesse. Généralement, les essais cliniques sur les médicaments ne sont pas réalisés chez les femmes enceintes. Les principales données disponibles proviennent de l'expérimentation animale, avec l'extrapolation incertaine qui en résulte, et de façon anecdotique des cas cliniques de malformations rapportés rétrospectivement, ou des cas de suivi prospectif en cas d'exposition sans avoir connaissance de la grossesse au moment de la prise du médicament.

D'après le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) (94), les données chez les femmes enceintes exposées au 1^{er} trimestre au méthylphénidate sont très nombreuses et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Le méthylphénidate n'est pas tératogène chez l'animal.

Une revue de la littérature (95) publiée en 2018, recense un total de 850 femmes environ exposées pendant leur grossesse (au moins 2/3 des femmes ont été exposées pendant le 1^{er} trimestre de leur grossesse). Seule une des études analysées, ayant porté sur 180 bébés exposés *in utero* au méthylphénidate au 1^{er} trimestre de la grossesse, a rapporté 4 cas de malformations, toutes cardiaques. Les auteurs interprètent ces données avec prudence en raison de l'absence de groupe contrôle. Par ailleurs, l'article évoque aussi la survenue de symptômes de sevrage décrits chez les nouveau-nés de toxicomanes à la méthamphétamine, se manifestant par de la nervosité, de la somnolence et une détresse respiratoire. Une autre étude de cohorte suggère une légère augmentation du risque de malformation cardiaque en cas d'exposition intra-utérine au méthylphénidate (96). Une méta-analyse corrobore ce risque en retrouvant un odds-ratio à 1,26 (IC à 95% : [1,05 - 1,51]) pour les malformations majeures et un odds-ratio à 1,59 (IC à 95% : [1,02 - 2,49]) pour les malformations cardiaques (97).

Ainsi, l'exposition au méthylphénidate en début de grossesse semble associée à une augmentation faible mais significative du risque de malformations fœtales, en particulier cardiaques (97). D'après les données retrouvées, il existe un potentiel risque de malformation cardiaque congénital ainsi qu'un risque de syndrome de sevrage néonatal. Le maintien du méthylphénidate lors de la grossesse est donc à évaluer au cas par cas, selon la balance bénéfice/risque pour la patiente et l'enfant. Une discussion en amont, dès lors qu'un projet de grossesse est évoqué, permet une réévaluation globale de l'ensemble des traitements et/ou substances pris par la patiente.

La présence de ces comorbidités et de terrains particuliers complexifie donc la prise en charge des patients adultes atteints d'un TDAH, et peut exercer un impact sur la possibilité de prescrire le méthylphénidate et la réponse au traitement. Elle peut par ailleurs avoir une double conséquence, car il existe d'une part un risque de masquer le diagnostic, et d'autre part un risque de confusion avec un éventuel effet indésirable du méthylphénidate.

5.2 Tolérance du méthylphénidate chez l'adulte

La tolérance du méthylphénidate est mieux documentée chez l'enfant que chez l'adulte. Les études cliniques menées chez les patients adultes sont moins nombreuses et plus récentes. Ainsi, par exemple, la question de la tolérance cardiovasculaire est prépondérante chez l'adulte puisqu'en plus de l'âge, s'ajoutent les facteurs de risque cardiovasculaires tels que tabac, diabète, hypertension, sédentarité, consommation d'alcool, surpoids et obésité. L'augmentation du risque cardiovasculaire étant liée à celle de la pression artérielle, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, même faible, peut potentiellement engendrer une augmentation de ce risque au long cours. En second lieu, l'augmentation de l'espace QT, et les troubles du rythme qui pourraient en découler, font craindre une augmentation du risque de mort subite d'origine cardiovasculaire (70,84). Ces deux constats conduisent à s'interroger sur le risque cardiovasculaire au long cours inhérent au méthylphénidate. Ces effets indésirables font l'objet d'un suivi renforcé en France.

Dans la littérature, ce risque est controversé. En 2006, la FDA émet une mise en garde sur les risques cardiovasculaires liés aux traitements psychostimulants, suite à 18 cas de mort subite recueillis entre 1992 et 2005, chez des patients sous méthylphénidate, dont 14 enfants (6 ayant des anomalies cardiovasculaires préexistantes) (84).

Cependant, la responsabilité du méthylphénidate dans la survenue de ces événements demeure incertaine, notamment car le taux de survenue de mort subite restait plus important dans la population générale que dans cette étude. Une vaste étude en 2011 (98), portant sur 1 200 438 enfants et jeunes adultes âgés de 2 à 24 ans, ne retrouvait pas de risque accru d'événements cardiovasculaires graves (mort cardiaque subite, infarctus aigu du myocarde et accident vasculaire cérébral) par l'utilisation d'un médicament indiqué dans le TDAH (méthylphénidate, dexméthylphénidate, dextroamphétamine, sels d'amphétamine, atomoxétine ou pémoline), sans pouvoir exclure une augmentation de ce risque. D'autres études ont corroboré par la suite ces résultats (59). Aucun lien de cause à effet n'est à l'heure actuelle démontré entre le méthylphénidate et la survenue d'événements cardiovasculaires graves.

Comme pour les affections cardiaques, les affections vasculaires font l'objet d'une surveillance renforcée dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance. Quelques cas ont été publiés rapportant la survenue d'un phénomène de Raynaud (75,99). D'autres affections vasculaires ont été décrites sous méthylphénidate et dextroamphétamine : hypertension artérielle systémique et pulmonaire, vasculopathie cérébrale, accidents vasculaires cérébraux et érythème multiforme avec vascularite nécrosante à l'histopathologie. De nombreux cas d'ischémie cérébrale (accidents vasculaires cérébraux ischémiques) ont été rapportés (99). L'accident vasculaire cérébral est une complication bien documentée de l'abus d'amphétamines (100). Bien que le lien avec le méthylphénidate ne soit pas clairement établi, il reste une complication théorique possible de l'utilisation du méthylphénidate (59,100).

Notre étude ne relève que peu d'observations et de questions d'ordre cardiovasculaire. Aucun signal potentiel de sécurité d'ordre cardiovasculaire n'a été identifié. Nous pouvons supposer que le méthylphénidate n'entraîne de surrisque cardiovasculaire majeur, lorsqu'il est prescrit de façon appropriée. Le nombre de patients ayant une pathologie cardiaque et traités par méthylphénidate est probablement très faible, du fait des contre-indications en cas de troubles cardiovasculaires préexistants et surtout, dans notre population, en raison du bilan cardiovasculaire réalisé en amont de l'initiation du traitement, et du monitoring cardiovasculaire régulier après initiation du traitement dans le cadre de la CAMTEA-MPH. La question de la survenue d'effets indésirables à long terme reste toutefois ouverte, comme cela a pu être décrit avec

certaines autres dérivés amphétaminiques comme le benfluorex (Mediator®) par exemple, dont délai moyen d'apparition des effets indésirables rapportés est de 6,7 ans (101).

5.3 Apports de la CAMTEA-MPH

La CAMTEA-MPH est un dispositif local et unique en France. Avant l'obtention de l'AMM dans le traitement du TDAH de l'adulte, la CAMTEA-MPH a permis de répondre aux particularités spécifiques de l'adulte, afin d'améliorer et sécuriser la prise en charge des patients. En effet, elle a permis de faciliter le diagnostic du TDAH, de s'assurer de l'existence d'une indication avant d'instaurer un traitement grâce aux réunions de concertation pluridisciplinaire. Ce dispositif a également permis de répondre à une demande croissante de consultations TDAH chez l'adulte, encore peu développées en France.

Ce dispositif, très cadré, permet de limiter le risque de survenue d'effets indésirables avec un suivi régulier des patients par les médecins en collaboration avec le CRPV de Lille. Un des points d'intérêt majeurs de la CAMTEA-MPH était l'encadrement des prescriptions hors-AMM et le suivi de la tolérance du méthylphénidate « en vie réelle » chez le patient adulte. Cette collaboration a permis de sensibiliser et faciliter la déclaration d'effets indésirables de manière plus systématique. Elle permet aussi de répondre efficacement aux éventuelles questions d'interactions médicamenteuses ou de bon usage, grâce à l'expertise de pharmacovigilance. Cette coopération a eu une importance notamment sur la réduction du risque cardiovasculaire, plus important chez le patient adulte que chez l'enfant. Au vu du peu de déclarations d'effets indésirables cardiovasculaires, tous non graves, la sélection des patients via la CAMTEA-MPH semble efficace. La CAMTEA-MPH a donc toute sa place dans la prévention du risque cardiovasculaire lié au méthylphénidate et reste intéressante même après l'obtention de l'AMM.

La sélection et le suivi régulier des patients ont également permis de limiter le risque de mésusage du méthylphénidate, également une spécificité du patient adulte. Par exemple, en lien avec l'effet indésirable « perte d'appétit » discuté précédemment, la perte de poids peut être un effet indésirable recherché et conduisant à utiliser le méthylphénidate de façon détournée (102). Une étude américaine portant sur plus de 700 étudiants et examinant spécifiquement les comportements à visée amaigrissante a reporté que 4% des étudiants avaient déjà utilisé un médicament stimulant

(méthylphénidate, dextroamphétamine) de façon détournée dans le but de perdre du poids (102). Le méthylphénidate est également utilisé de façon détournée dans un but d'augmentation des performances intellectuelles, pratique retrouvée chez les étudiants lors des périodes d'examens en particulier (103,104). Il s'agit d'un dopage cognitif, pouvant se définir comme l'utilisation de médicaments ou d'autres substances psychoactives dans le but d'améliorer les fonctions cognitives d'un sujet sain, en l'absence d'indication médicale (105). Un autre type de mésusage, à visée récréative cette fois, peut exister également. En France, la Commission de la Transparence de la HAS a publié en 2012 une annexe au rapport d'évaluation des spécialités à base de méthylphénidate (106). Un paragraphe est consacré au risque d'abus et de dépendance. Trois enquêtes avaient été réalisées et retrouvent une augmentation du nombre des cas d'usage détourné entre 2000-2006 et 2006-2011 (21 et 83 cas respectivement), une augmentation des doses utilisées et une forte consommation dans la région PACA-Corse, en particulier chez les étudiants, dans un but de performance intellectuelle. Le méthylphénidate était également utilisé dans un but à visée amaigrissante. Toutes les spécialités, plus particulièrement la forme à libération immédiate, étaient concernées et la voie d'administration était souvent détournée (« sniff » et injection 20%).

Malheureusement, le recours à ce dispositif reste limité, malgré les demandes croissantes. Le manque de moyens alloués, à la fois au niveau logistique et humain, rend le délai d'attente pour une première consultation très longue, pour des patients souvent en situation d'errance diagnostique. Il s'agit de la seule consultation spécialisée de la région, pouvant de plus être difficile d'accès en cas d'éloignement géographique.

5.4 Forces et limites de l'étude

Nous avons effectué un recueil exhaustif des données de pharmacovigilance liées au méthylphénidate sur une période de 5 années, ce qui est relativement long et permet d'avoir une vision assez réaliste en situation de « vie réelle » de l'utilisation du méthylphénidate chez le patient adulte atteint d'un TDAH.

Nous avons exclu les déclarations de patients non issus de la CAMTEA-MPH, avec un suivi moins poussé, ce qui aurait conduit possiblement à un plus grand nombre d'effets indésirables notifiés. En particulier, en l'absence d'un bilan cardiologique

complet, sans électrocardiogramme, un plus grand nombre d'effets indésirables cardiovasculaires aurait pu probablement être déclaré.

Notre étude concerne une petite proportion de patients issus de la CAMTEA-MPH, 18% des patients, conduite à l'échelle locale. La file active de patients reste malheureusement limitée, en raison des difficultés évoquées ci-dessus. Il est donc peu probable de repérer d'éventuels effets indésirables rares. De plus, nous ne disposons pas encore du recul suffisant, le dispositif ayant été mis en place il y a 6 ans, pour documenter la survenue d'éventuels effets indésirables à long terme.

Par ailleurs, les conditions de départ de notre étude, en particulier « patient adulte nouvellement traité par méthylphénidate dans le cadre d'un TDAH », auraient été difficilement transposables en l'absence d'un dispositif comme la CAMTEA-MPH. Toutefois, il est à noter que certains dossiers étaient incomplets, notamment à propos des éventuels traitements concomitants, des antécédents, des comorbidités psychiatriques. Certaines questions, en particulier les questions interactions médicamenteuses ou de bon usage, ont été posées par les médecins de manière générale, sans précision sur un patient particulier. Etant donné le caractère rétrospectif et déclaratif de notre étude, nous n'avons pas pu récupérer l'ensemble des données manquantes.

5.5 Perspectives

Suite à la première CAMTEA mise en place dans le Nord-Pas-de-Calais, pour la prescription encadrée du baclofène dans l'alcoolodépendance, dans le cadre d'une prescription hors-AMM puis en recommandation temporaire d'utilisation, une étude de cohorte prospective de phase IV nommée BACLOPHONE (NCT02596763) a été menée (107). Cette étude est une étude de pharmacovigilance téléphonique avec entretiens mensuels pendant un an. Le but de cette étude était d'évaluer le nombre de patients arrêtant le baclofène durant la première année suivant son instauration, suite à la survenue d'un effet indésirable.

Une étude de méthodologie similaire pourrait être proposée, pour effectuer un suivi prospectif des patients inclus dans la CAMTEA-MPH, lors de l'instauration du traitement. Un suivi de pharmacovigilance renforcé pourrait être envisagé à l'aide d'un suivi téléphonique ou bien via le développement d'une application permettant au patient de signaler tout effet indésirable.

Enfin, il serait intéressant de développer le lien ville-hôpital, en particulier avec les pharmaciens d'officine. Effectivement, ils peuvent jouer un rôle central dans le suivi de la tolérance du méthylphénidate, d'une part car le pharmacien d'officine est un professionnel de santé facilement accessible, de premier recours pour le patient, et d'autre part via la réglementation qui impose que le nom du pharmacien en charge de la délivrance du traitement soit inscrit sur l'ordonnance. Le pharmacien suit *a minima* le patient tous les 28 jours, lors du renouvellement de son ordonnance. Ainsi, après sensibilisation du pharmacien d'officine à la nécessité de déclarer tout effet indésirable rapporté par le patient, il est le professionnel de santé le plus à même d'effectuer un suivi régulier.

6 CONCLUSION

Les effets indésirables relevés dans notre étude, dans le cadre de la CAMTEA-MPH, étaient, pour la plupart, considérés comme non graves et attendus car décrits dans la monographie du méthylphénidate et dans la littérature. Son profil de tolérance et de sécurité semble donc rassurant, notamment sur le plan cardiovasculaire. Les questions relevées ont permis de mettre en lumière certaines spécificités liées au patient adulte. Ces résultats permettent d'avoir une vision plus réaliste de la tolérance du méthylphénidate et des contraintes liées à son utilisation dans la « vraie vie » chez des patients adultes. Néanmoins, notre cohorte comporte peu de patients, ayant fait l'objet d'une sélection précise, ce qui peut constituer un biais dans la détection de la survenue des effets indésirables. Ce dispositif s'avère être efficace afin de limiter le risque d'effets indésirables graves. Nous avons également été interrogés sur des situations particulières, propres à l'adulte, se posant en pratique car non étudiées dans les essais cliniques.

Le diagnostic du TDAH ainsi que sa prise en charge demeurent complexes et nécessitent d'éliminer les diagnostics différentiels et de rechercher les comorbidités psychiatriques et addictives, bien souvent présentes chez l'adulte. De plus, de manière globale en France, la reconnaissance et la prise en charge du TDAH chez l'adulte restent encore peu suffisantes. Les consultations spécialisées sont trop rares et ne peuvent répondre efficacement à une demande de soins croissante (poursuite du traitement chez le jeune adulte diagnostiqué durant l'enfance et prise en charge des adultes nouvellement diagnostiqués) (1). Une première barrière a été levée avec l'obtention de l'AMM. De plus, depuis le 13 septembre 2021, la prescription initiale de méthylphénidate n'est plus réservée à l'hôpital mais est désormais étendue en ville aux neurologues, psychiatres et pédiatres. Cette décision de l'ANSM vise à améliorer la prise en charge du TDAH. La possibilité d'initier le traitement par un spécialiste exerçant en ville ou à l'hôpital doit permettre de limiter le retard au diagnostic et le délai d'accès aux soins. Les efforts doivent se poursuivre avec la simplification du parcours patient pour le diagnostic ainsi qu'une formation plus importante des professionnels de santé. Des dispositifs tels que la CAMTEA-MPH pourraient être étendus à d'autres régions françaises, et le renforcement de la collaboration ville-hôpital avec l'implication du pharmacien d'officine sont des pistes d'amélioration potentielles.

7 ANNEXES

ANNEXE 1: Critères diagnostiques selon le DSM-V

A. Mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité/impulsivité qui interfère avec le fonctionnement ou le développement, caractérisé par (1) et/ou (2)

(1) Inattention : six des symptômes d'inattention (ou plus) ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif sur le fonctionnement social, scolaire/professionnel. NB : A partir de 17 ans, au moins cinq symptômes sont exigés.

(a) Ne parvient pas à prêter attention aux détails, erreurs d'étourderie (ex : néglige ou ne remarque pas les détails, travail imprécis)

(b) A souvent du mal à soutenir son attention au travail et dans les jeux (ex : a du mal à rester concentré dans des conférences, des conversations ou la lecture de longs textes)

(c) Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement (ex : semble avoir l'esprit ailleurs, même en l'absence de source de distraction évidente)

(d) Ne se conforme pas aux consignes, ne mène pas à terme ses devoirs, ses tâches domestiques professionnelles (ex : commence des tâches mais se déconcentre vite ; facilement distrait)

(e) A du mal à organiser ses travaux et activités (ex : difficultés à gérer des tâches comportant plusieurs étapes, difficultés à garder ses affaires et documents en ordre, travail brouillon, désordonné, mauvaise gestion du temps, incapacité à respecter les délais)

(f) Souvent évite en aversion ou fait à contrecœur les tâches demandant un effort mental soutenu (ex : travail scolaire, devoir maison pour les enfants et adolescents et préparer un rapport, remplir un formulaire, analyser de longs articles pour le grand adolescent et l'adulte)

(g) Perd souvent les objets nécessaires à ses activités (ex : matériel scolaire, crayons, livres, outils, portefeuille, chéquier, lunettes, clefs, téléphone portable)

(h) Se laisse facilement distraire par des stimuli extérieurs (ex : chez l'adulte et le grand adolescent il peut s'agir de pensées sans rapport)

(i) A des oublis fréquents dans la vie quotidienne (ex : corvées courses, chez les adultes et grands adolescents rappeler quelqu'un au téléphone, payer des factures, honorer des rendez-vous)

(2) Hyperactivité et impulsivité : six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif sur le fonctionnement social, scolaire/professionnel. NB : A partir de 17 ans, au moins cinq symptômes sont exigés.

(a) Remue souvent les mains, les pieds, se tortille sur son siège

- (b) Se lève souvent en classe ou dans des situations où il est censé rester assis (ex : quitte sa place en classe au bureau ou dans un lieu de travail ou dans une autre situation où il est censé rester assis)
- (c) Souvent court, grimpe partout dans des situations inappropriées
- (d) Souvent incapable de rester tranquille dans les jeux ou les loisirs
- (e) Est souvent « sur la brèche », agit comme « monté sur ressort »
- (f) Parle souvent trop
- (g) Laisse échapper la réponse à une question qui n'est pas finie de poser (ex : termine les phrases des autres, ne peut attendre son tour dans une conversation)
- (h) A du mal à attendre son tour (file d'attente)
- (i) Interrompt les autres, impose sa présence (ex : utilise les affaires des autres sans demander ni recevoir la permission, chez adultes et adolescents, peut faire irruption dans les activités d'autrui ou s'en charger)

B. Plusieurs symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité présents avant 12 ans

C. Plusieurs symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité présents dans au moins deux situations (école, maison, travail, avec des amis, des proches, dans d'autres activités)

D. Mise en évidence que les symptômes interfèrent avec ou réduisent la qualité du fonctionnement social académique ou occupationnel

E. Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (ex : trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif ou trouble de la personnalité)

ANNEXE 2: Critères diagnostiques selon le CIM-11

Disponible sur le site : <https://icd.who.int/browse11/l-m/fr#/http://id.who.int/icd/entity/821852937>

CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité (Version : 02/2022) FR

Rechercher [\[Recherche avancée \]](#) [Naviguer](#) [Outil de codage](#) [Vues spécifiques](#) [Info](#)

▼ 06 Troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux

▼ Troubles neurodéveloppementaux

▶ 6A00 Troubles du développement intellectuel

▶ 6A01 Troubles du développement de la parole ou du langage

▶ 6A02 Troubles du spectre de l'autisme

▶ 6A03 Trouble d'apprentissage du développement

▶ 6A04 Trouble de la coordination motrice du développement

▼ 6A05 Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

6A05.0 Trouble d'hyperactivité avec manque de concentration, présentation essentiellement inattentive

6A05.1 Trouble d'hyperactivité avec manque de concentration, présentation impulsive essentiellement hyperactive

6A05.2 Trouble d'hyperactivité avec manque de concentration, présentation combinée

6A05.Y Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, autre forme précisée

6A05.Z Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, forme sans précision

▶ 6A06 Trouble des mouvements stéréotypés

▶ 8A05.0 Tics primaires

▶ 6E60 Syndrome neurodéveloppemental secondaire

6A0Y Autres troubles neurodéveloppementaux précisés

6A0Z Troubles neurodéveloppementaux, sans précision

▶ Schizophrénie ou autres troubles psychotiques primaires

▶ Catatonie

▶ Troubles de l'humeur

▶ Troubles anxieux ou liés à la peur

▶ Troubles obsessionnels compulsifs ou apparentés

▶ Troubles spécifiquement associés au stress

▶ Troubles dissociatifs

Foundation URI : <http://id.who.int/icd/entity/821852937>

6A05 Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Tous les ascendants vers le haut

- 06 Troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux
- Troubles neurodéveloppementaux
- 6A05 Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Masquer les ascendants (X)

Description

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité se caractérise par un schéma persistant (au moins 6 mois) d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité qui a un impact négatif direct sur le fonctionnement scolaire, professionnel ou social. Il y a des preuves de symptômes d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité significatifs avant l'âge de 12 ans, entre le début et le milieu de l'enfance, bien que certains individus ne présentent des symptômes cliniques que plus tardivement. Le degré d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité est en-dehors des limites de la variation normale attendue pour l'âge et le niveau de fonctionnement intellectuel. L'inattention désigne une difficulté importante à maintenir l'attention sur des tâches qui n'apportent pas un niveau élevé de stimulation ou des récompenses fréquentes, une distractibilité et des problèmes d'organisation. L'hyperactivité fait référence à une activité motrice excessive et des difficultés à demeurer immobile, surtout visibles dans des situations structurées exigeant une maîtrise du comportement. L'impulsivité est une tendance à agir en réponse à des stimuli immédiats, sans réflexion ni prise en compte des risques et des conséquences. L'équilibre relatif et les manifestations spécifiques des caractéristiques d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité varient d'un individu à l'autre, et peuvent changer au cours du développement. Afin qu'un diagnostic puisse être posé, les manifestations d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité doivent être évidentes dans plusieurs situations ou cadres (p. ex. à la maison, à l'école, au travail, avec des amis ou des parents), mais sont susceptibles de varier selon la structure et les exigences de l'environnement. Les symptômes ne s'expliquent pas mieux par un autre trouble mental, comportemental ou neurodéveloppemental et ne sont pas dus à l'effet d'une substance ou d'un médicament.

Termes inclus

- syndrome de déficit de l'attention avec hyperactivité
- trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité

[Notes de publication](#)

ANNEXE 3: Exemple d'une fiche dense

SYSTEME NATIONAL DE VIGILANCE

Fiche N° : LL20190299

N° Local : LL20190299

Centre de : LILLE

Type : Effet indésirable

Date de notification : 04/02/2019

Date dernière information : 04/02/2019

PATIENT

Age : Sexe : M Taille : Poids :

Antécédent(s) : Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (ADHD)

Facteurs de risque:

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité du cas : GRAVE (Autre situation médicale grave)

Autre situation médicale grave (texte) :

Date de début	Date de fin	Libellé	Evolution	Méd Conf	D	M	H	I	A	O
		Anxiété	Non rétabli/Non résolu							x
		Nausée	Non rétabli/Non résolu							x
		Trouble du sommeil	Non rétabli/Non résolu							x
		Hallucination	Non rétabli/Non résolu							x

Légende: D Décès, M Mise en jeu du pronostic vital, H Hospitalisation/prolongation d'hospitalisation, I Incapacité/Invalidité, A Anomalie ou malformation congénitale, O Autre situation médicale grave

MEDICAMENT(S)

CONCERTA							
Lot	Voie	Dose	Posologie	Du	Au	Durée	OMS
UNK		72.00 milligram					Suspect

Indication	Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (ADHD)								
Effets	Délai survenue	Action prise	Déchallenge	Rechallenge	C	S	I	NI	B
Anxiété		Dose réduite	Inconnu		1	1	1	-	3
Nausée		Dose réduite	Inconnu		1	1	1	-	3
Trouble du sommeil		Dose réduite	Inconnu		1	1	1	-	3
Hallucination		Dose réduite	Inconnu		1	1	1	-	3

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification

COMMENTAIRES

Description du cas

ATCD : TDAH traité par Concerta 72 mg (jusqu'alors bien toléré).

HDM : En juin 2018, le médecin revoit le patient qui rapporte une franche recrudescence anxieuse, à prédominances vespérale, avec des nausées sans vomissement en soirée. Le patient rapporte en outre des troubles du sommeil s'étant majorés depuis janvier ainsi que deux épisodes hallucinatoires, non critiqués, le patient expliquant avoir vu ce qui lui semble être « des fantômes ». On ne retrouve pas ce jour d'argument en faveur d'un trouble psychotique sous-jacent, et en particulier pas de désorganisation du discours.

Il est à noter que le patient traverse une phase compliquée sur le versant familial avec la séparation de ses parents en février 2018.

Prise en charge : diminution du CONCERTA à 36 mg/j et introduction de TEMESTA 1 mg x2/j

NB: imputabilité sans préjudice des éléments d'investigation qui pourraient être effectués dans le cadre de procédures juridiques ou amiables d'indemnisation.

Antécédents du patient :

Résultats d'examens complémentaires non structurés :

Commentaires du notificateur :

Commentaires de l'émetteur :

8 BIBLIOGRAPHIE

1. Weibel S, Menard O, Ionita A, Boumendjel M, Cabelguen C, Kraemer C, et al. Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *L'Encéphale*. févr 2020;46(1):30-40.
2. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*. déc 2010;2(4):241-55.
3. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
4. HAS, « Recommandation de bonne pratique : Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité - Argumentaire scientifique », décembre 2014. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah_argumentaire.pdf
5. National Collaborating Centre for Mental Health, « Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults », NICE Guidelines, 2008. Actualisation en 2018. Disponible sur <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-pdf-1837699732933>
6. HAS, « Questions/Réponses – TDAH : repérer la souffrance, accompagner l'enfant et la famille », février 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/questions_reponses_tdah.pdf
7. Chaplin S. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. *Prog Neurol Psychiatry*. juill 2018;22(3):27-9.
8. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/fr>
9. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and MetaRegression Analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;7.
10. Gonon F, Guilé JM, Cohen D. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : données récentes des neurosciences et de l'expérience nord-américaine. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. août 2010;58(5):273-81.
11. Lecendreux DM. Epidémiologie du TDAH en France - Dr M. Lecendreux, Paris [Internet]. HyperSupers - TDAH France. Disponible sur: <https://www.tdah-france.fr/Epidemiologie-du-TDAH-en-France-Dr-Lecendreux.html>
12. Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, et al. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxf)*. janv 2007;21(1):10-41.

13. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. déc 2010;10(1):67.
14. Kooij JJS, Bijaenga D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter I, Balázs J, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry*. 2019;56(1):14-34.
15. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev*. avr 2018;87:255-70.
16. Sonuga-Barke EJS. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*. nov 2003;27(7):593-604.
17. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci*, juin 2005.
18. Wilens TE. Effects of Methylphenidate on the Catecholaminergic System in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2008;28(3):S46-53.
19. Tritschler L, Gaillard R, Gardier AM, David DJ, Guilloux JP. Conséquences de l'inter-relation des systèmes monoaminergiques dans l'activité antidépressive. *L'Encéphale*. juin 2018;44(3):264-73.
20. Hannestad J, Gallezot JD, Planeta-Wilson B, Lin SF, Williams WA, van Dyck CH, et al. Clinically Relevant Doses of Methylphenidate Significantly Occupy Norepinephrine Transporters in Humans In Vivo. *Biol Psychiatry*. nov 2010;68(9):854-60.
21. Potter AS, Newhouse PA, Bucci DJ. Central nicotinic cholinergic systems: A role in the cognitive dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Behav Brain Res*. déc 2006;175(2):201-11.
22. Brassett-Harknett A, Butler N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: An overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. *Clin Psychol Rev*. mars 2007;27(2):188-210.
23. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. juin 2005;57(11):1313-23.
24. Heiser P, Heinzl-Gutenbrunner M, Frey J, Smidt J, Grabarkiewicz J, Friedel S, et al. Twin Study on Heritability of Activity, Attention, and Impulsivity as Assessed by Objective Measures. *J Atten Disord*. mai 2006;9(4):575-81.
25. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. avr 2019;24(4):562-75.

26. Yolton K, Cornelius M, Ornoy A, McGough J, Makris S, Schantz S. Exposure to neurotoxicants and the development of attention deficit hyperactivity disorder and its related behaviors in childhood. *Neurotoxicol Teratol.* juill 2014;44:30-45.
27. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal Lifestyle Factors in Pregnancy Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Behaviors: Review of the Current Evidence. *Am J Psychiatry.* juin 2003;160(6):1028-40.
28. Cohen D. Probabilistic epigenesis: An alternative causal model for conduct disorders in children and adolescents. *Neurosci Biobehav Rev.* janv 2010;34(1):119-29.
29. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry.* avr 2006;163(4):716-23.
30. HAS, « Trouble du neurodéveloppement/TDAH : Repérage, diagnostic et prise en charge des adultes », novembre 2021. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pre_mel_reco450_tdah_adulte_cadrage.pdf
31. Carton L, Dondaine T, Deheul S, Marquié C, Brigadeau F, Amad A, et al. Prescriptions hors AMM supervisées de méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte. *L'Encéphale.* févr 2019;45(1):74-81.
32. Caye A, Rocha TBM, Anselmi L, Murray J, Menezes AMB, Barros FC, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry.* 1 juill 2016;73(7):705.
33. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, et al. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry.* oct 2015;172(10):967-77.
34. Ramos-Quiroga JA, Nasillo V, Richarte V, Corrales M, Palma F, Ibáñez P, et al. Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *J Atten Disord.* :10.
35. Canu WH, Hartung CM, Stevens AE, Lefler EK. Psychometric Properties of the Weiss Functional Impairment Rating Scale: Evidence for Utility in Research, Assessment, and Treatment of ADHD in Emerging Adults. *J Atten Disord.* oct 2020;24(12):1648-60.
36. Raman SR, Man KKC, Bahmanyar S, Berard A, Bilder S, Boukhris T, et al. Trends in attention-deficit hyperactivity disorder medication use: a retrospective observational study using population-based databases. *Lancet Psychiatry.* 1 oct 2018;5(10):824-35.
37. Base de données publique des médicaments, « Résumé des caractéristiques du produit - RITALINE L.P. 40 mg, gélule à libération prolongée ». Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69348361&typedoc=R>

38. Micallef J, Frauger E, Palmaro A, Boucherie Q, Mestre ML. Example of an Investigation of an “Emergent” Phenomenon in Addiction Vigilance: the Case of Methylphenidate. *Therapies*. 1 mars 2015;70(2):197-202.
39. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Alliance (CADDRA), « Lignes directrices canadiennes sur le TDAH », 2010.
40. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. sept 2018;5(9):727-38.
41. Volkow ND, Fowler JS, Ding YS, Wang GJ, Gatley SJ. Positron Emission Tomography Radioligands for Dopamine Transporters and Studies in Human and Nonhuman Primates. In: *Advances in Pharmacology*. Elsevier; 1997
42. Shellenberg TP, Stoops WW, Lile JA, Rush CR. An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2 août 2020;13(8):825-33.
43. Volkow ND, Swanson JM. Variables That Affect the Clinical Use and Abuse of Methylphenidate in the Treatment of ADHD. *Am J Psychiatry*. nov 2003;160(11):1909-18.
44. 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*. déc 2006;16(6):687-98.
45. Markowitz JS, Hao-Jie Zhu HJZ, Devane CL, et al. The psychostimulant d-threo-(R,R)-methylphenidate binds as an agonist to the 5HT1A receptor. *Pharmazie*. févr 2009;(2):123-5.
46. Myer NM, Boland JR, Faraone SV. Pharmacogenetics predictors of methylphenidate efficacy in childhood ADHD. *Mol Psychiatry*. sept 2018;23(9):1929-36.
47. Pagerols M, Richarte V, Sánchez-Mora C, Garcia-Martínez I, Corrales M, Corominas M, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response and tolerability in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenomics J*. janv 2017;17(1):98-104.
48. Le Nedelec MJ, Rosengren RJ. Methylphenidate inhibits cytochrome P450 in the Swiss Webster mouse. *Hum Exp Toxicol*. mai 2002;21(5):273-80.
49. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and Clinical Effectiveness of Methylphenidate: *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(6):457-70.
50. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Molina PE, Logan J, Gatley SJ, et al. Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacology (Berl)*. mars 2003;166(3):264-70.

51. ANSM, « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France », avril 2017. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/07/rapport-methylphenidate-vf.pdf>
52. HAS, Avis de la Commission de la Transparence, « méthylphénidate RITALINE LP 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule à libération prolongée - nouvelle indication », novembre 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19405_RITALINE%20LP_PIC_EI_AvisDef_CT19405.pdf
53. HAS, Annexe de la Commission de la Transparence, « rapport d'évaluation des spécialités à base de méthylphénidate ». Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/rapport_reevaluation_methylphenidate_avisdef_cteval485.pdf
54. ANSM, « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France », juillet 2013. Disponible sur: http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/certa/certa_PDF_5.pdf
55. Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. Un dispositif de prescriptions hors-AMM : exemple du baclofène. *Therapies*. nov 2010;65(6):511-8.
56. Auffret M, Rolland B, Deheul S, Lecomte L, Cottencin O, Bordet R, et al. CAMTEA, un dispositif original de prescription encadrée hors-AMM de baclofène dans le Nord-Pas-de-Calais : quels rôles pour le pharmacien ? *Ann Pharm Fr*. janv 2014;72(1):28-32.
57. ANSM, Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, avril 2022. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/02/20220602-bppv-mai-2022-3.pdf>
58. B. Bégaud, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*, 40 (1985), pp. 111-118.
59. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. Practitioner Review: Current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents: Practitioner Review: Management of AEs with ADHD medications. *J Child Psychol Psychiatry*. mars 2013;54(3):227-46.
60. Wynchank D, Bijlenga D, Beekman AT, Kooij JJS, Penninx BW. Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Insomnia: an Update of the Literature. *Curr Psychiatry Rep*. déc 2017;19(12):98.
61. Krinzing H, Hall CL, Groom MJ, Ansari MT, Banaschewski T, Buitelaar JK, et al. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence. *Neurosci Biobehav Rev*. déc 2019;107:945-68.
62. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. mars 2005;57(5):456-63.

63. Kraemer M, Uekermann J, Wiltfang J, Kis B. Methylphenidate-Induced Psychosis in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Report of 3 New Cases and Review of the Literature. *Clin Neuropharmacol.* juill 2010;33(4):204-6.
64. Morton WA, Stock GG. Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 1 oct 2000;02(05):159-64.
65. Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2009;259(2):120-9.
66. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of Stimulants on Height and Weight: A Review of the Literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* sept 2008;47(9):994-1009.
67. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev.* mai 2018.
68. Sahin S, Yuce M, Alacam H, Karabekiroglu K, Say GN, Salis O. Effect of methylphenidate treatment on appetite and levels of leptin, ghrelin, adiponectin, and brain-derived neurotrophic factor in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* oct 2014;18(4):280-7.
69. Davis C, Fattore L, Kaplan AS, Carter JC, Levitan RD, Kennedy JL. The suppression of appetite and food consumption by methylphenidate: the moderating effects of gender and weight status in healthy adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* mars 2012;15(02):181-7.
70. Vitiello B. Understanding the Risk of Using Medications for Attention Deficit Hyperactivity Disorder with Respect to Physical Growth and Cardiovascular Function. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* avr 2008;17(2):459-74.
71. Jaeschke RR, Sujkowska E, Sowa-Kućma M. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. *Psychopharmacology (Berl).* oct 2021;238(10):2667-91.
72. Motiejunaite J, Amar L, Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann Endocrinol.* juin 2021;82(3-4):193-7.
73. Soyer J, Jean-Louis J, Ospina LH, Bélanger SA, Bussi res JF, Kleiber N. Visual disorders with psychostimulants: A paediatric case report. *Paediatr Child Health.* 15 mai 2019;24(3):153-5.
74. Ghanizadeh A, Aghakhani K. Photophobia and methylphenidate. *Psychopharmacol Bull.* 2008;41(1):171-3.
75. Monteerarat Y, Pariwatcharakul P. Methylphenidate-Induced Raynaud Phenomenon Developed After Increasing Methylphenidate in an Adult With Attention-Deficit

Hyperactivity Disorder. Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand. Br J Sports Med. 1 juin 1993;27(2):85-6.

76. Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2020. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
77. Stockley's Drug Interactions : a Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management. London ; Chicago :Pharmaceutical Press, 2016.
78. American J Addict - 2009 - McCance-Katz - Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids Methadone and-1.pdf.
79. Gara L, Roberts W. Adverse Response to Methylphenidate in Combination with Valproic Acid. J Child Adolesc Psychopharmacol. janv 2000;10(1):39-43.
80. Wang LJ, Chou MC, Chou WJ, Lee MJ, Lin PY, Lee SY, et al. Does Methylphenidate Reduce Testosterone Levels in Humans? A Prospective Study in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 5 nov 2016;pyw101.
81. Porteret R, Bouchez J, Baylé FJ, Varescon I. L'impulsivité dans le TDAH : prévalence des troubles du contrôle des impulsions et autres comorbidités, chez 81 adultes présentant un trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H). L'Encéphale. avr 2016;42(2):130-7.
82. Notzon DP, Pavlicova M, Glass A, Mariani JJ, Mahony AL, Brooks DJ, et al. ADHD Is Highly Prevalent in Patients Seeking Treatment for Cannabis Use Disorders. J Atten Disord. sept 2020;24(11):1487-92.
83. ADHD Federation, « Déclaration de consensus international de la fédération mondiale du TDAH », 2021. Disponible sur: https://www.adhd-federation.org/_Resources/Persistent/774a104424c1e60e268a5d4daf601ff4c486670c/D%C3%A9claration%20de%20consensus%20international.pdf
84. Bange F, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Delorme R, Mouren MC. Risques cardiovasculaires et conduite à tenir dans le traitement du trouble déficit de l'attention/hyperactivité avec le méthylphénidate. Arch Pédiatrie. janv 2014;21(1):108-12.
85. Instanes JT, Klungsøyr K, Halmøy A, Fasmer OB, Haavik J. Adult ADHD and Comorbid Somatic Disease: A Systematic Literature Review. J Atten Disord. févr 2018;22(3):203-28.
86. BNFC, « ADHD in Children and Young People - Methylphenidate Information Sheet », 2021. Disponible sur: <https://www.nottsapc.nhs.uk/media/1004/adhd-methylphenidate-information-sheet.pdf>
87. Boulameryvelly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. Réanimation. nov 2006;15(6):427-32.
88. Bruno CD, Harmatz JS, Duan SX, Zhang Q, Chow CR, Greenblatt DJ. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. Br J Clin Pharmacol. août 2021;87(8):3197-205.

89. Leddy JJ, Epstein LH, Jaroni JL, Roemmich JN, Paluch RA, Goldfield GS, et al. Influence of Methylphenidate on Eating in Obese Men. *Obes Res.* févr 2004;12(2):224-32.
90. Vandenberghe F, Corminboeuf Y, Favre L. Chirurgie bariatrique et psychotropes: où en sommes-nous? *Rev Médicale Suisse.* 2019;15(643):631-5.
91. Ludvigsson M, Haenni A. Methylphenidate toxicity after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* juin 2016;12(5):e55-7.
92. Azran C, Langguth P, Dahan A. Impaired oral absorption of methylphenidate after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 1 juill 2017;13(7):1245-7.
93. Stage C, Dalhoff K, Rasmussen HB, Schow Guski L, Thomsen R, Bjerre D, et al. The impact of human *CES1* genetic variation on enzyme activity assessed by ritalinic acid/methylphenidate ratios. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 24 avr 2019;bcpt.13212.
94. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), 2018. Disponible sur http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1025.
95. Ornoy A. Pharmacological Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder During Pregnancy and Lactation. *Pharm Res.* mars 2018;35(3):46.
96. Huybrechts KF, Bröms G, Christensen LB, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, et al. Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry.* 1 févr 2018;75(2):167.
97. Koren G, Barer Y, Ornoy A. Fetal safety of methylphenidate—A scoping review and meta analysis. *Reprod Toxicol.* avr 2020;93:230-4.
98. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 17 nov 2011;365(20):1896-904.
99. Syed RH, Moore TL. Methylphenidate and Dextroamphetamine-Induced Peripheral Vasculopathy. *JCR J Clin Rheumatol.* févr 2008;14(1):30-3.
100. Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* avr 2004;19(3):151-80.
101. ANSM, « Analyse des effets indésirables rapportés sous Benfluorex exclusion faite des effets de type valvulopathies, les hypertension artérielles pulmonaires et les fibroses pleurales », octobre 2015. Disponible sur https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/76ccc91139feaf8e215aac80995c0661.pdf
102. Jeffers AJ, Benotsch EG. Non-medical use of prescription stimulants for weight loss, disordered eating, and body image. *Eat Behav.* août 2014;15(3):414-8.

103. Maier LJ, Liechti ME, Herzig F, Schaub MP. To Dope or Not to Dope: Neuroenhancement with Prescription Drugs and Drugs of Abuse among Swiss University Students. PLOS ONE. 2013;8(11):10.
104. Teter CJ, McCabe SE, LaGrange K, Cranford JA, Boyd CJ. Illicit Use of Specific Prescription Stimulants Among College Students: Prevalence, Motives, and Routes of Administration. Pharmacotherapy. oct 2006;26(10):1501-10.
105. Carton L, Cabé N, Ménard O, Deheul S, Caous AS, Devos D, et al. Dopage cognitif chez les étudiants : un moyen chim(ér)ique de s'en mettre plein la tête ? Therapies. sept 2018;73(4):319-29.
106. HAS, Annexe de la Commission de la Transparence, « Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité », octobre 2012. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/rapport_reevaluation_methylphenidate_avisdef_cteval485.pdf
107. Rolland B, Auffret M, Labreuche J, Lapeyre-Mestre M, Dib M, Kemkem A, et al. Phone-based safety monitoring of the first year of baclofen treatment for alcohol use disorder: the BACLOPHONE cohort study protocol. Expert Opin Drug Saf. 21 déc 2016;1-8.

Nom : SALVEZ

Prénom : Camille

Titre de la thèse : Prescription du méthylphénidate dans le trouble déficit de l'attention-hyperactivité de l'adulte au CHU de Lille – Bilan de pharmacovigilance

Mots-clés : méthylphénidate, trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'adulte, pharmacovigilance, dispositif CAMTEA-MPH

Résumé :

Le TDAH est un trouble assez fréquent chez l'adulte mais reconnu depuis peu. Le méthylphénidate, seule molécule commercialisée en France dans cette indication, était prescrit en hors-AMM chez l'adulte jusqu'en avril 2021, date de l'obtention de l'AMM. Un dispositif d'encadrement des prescriptions hors-AMM de méthylphénidate dans le cadre du TDAH chez l'adulte a été mis en place au CHU de Lille en 2016, la CAMTEA-MPH. Un recueil de l'ensemble des données de pharmacovigilance a été réalisé sur une période de 5 ans, de 2016 à 2021. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté, notamment d'ordre cardiovasculaire. Ce dispositif, en collaboration avec le CRPV de Lille, permet notamment de garantir une balance bénéfice/risque favorable pour les patients. Il permet donc une surveillance renforcée dans la prise en charge du patient adulte atteint d'un TDAH et traité par méthylphénidate. Le dispositif reste en place depuis l'obtention de l'AMM chez l'adulte en avril 2021 et le suivi de pharmacovigilance se poursuit.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry DINE
PU-PH, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur Camille POTEY
PH, CHU de Lille

Assesseur(s) :

Monsieur le Docteur Dany CHEVALIER
MCU, Faculté de Pharmacie de Lille

Madame le Docteur Louise CARTON
PHU, Faculté de Médecine de Lille