

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

Juillet 2013

Résumé

Le méthylphénidate est un psychostimulant indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes. Le TDAH, qui atteindrait environ 2 % des enfants d'âge scolaire, est à l'origine d'une altération des relations avec l'entourage et de l'apprentissage scolaire. Il nécessite une prise en charge, en particulier quand les symptômes deviennent un handicap et sont une source de souffrance. La prescription de méthylphénidate doit s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge globale et en complément des mesures correctives citées ci-dessus.

Etat des lieux de l'utilisation du méthylphénidate en France :

- Les données de ventes et de remboursement des spécialités contenant du méthylphénidate mettent en évidence une augmentation en particulier depuis 2004. Les comparaisons de ces données avec celles des autres pays dans lesquels le méthylphénidate est commercialisé montre que son utilisation en France reste très limitée comparée à celle d'autres pays européens ou de l'Amérique du Nord.
- En 2011, environ 42 000 patients ont eu au moins un remboursement de méthylphénidate. Ce chiffre est faible comparé au nombre estimé d'enfants qui seraient atteints de TDAH en France.
- La majorité des patients est âgée de 6 à 12 ans, cependant le pourcentage de patients dans cette tranche d'âge a diminué depuis 2005. A l'opposé, les patients âgés de 12 à 18 ans sont en progression. Ils représentaient respectivement environ 48 % et 33 % des patients traités en 2011. De même, on note une tendance à l'augmentation de l'âge de début de traitement.
- Les patients de sexe masculin restent largement majoritaires puisqu'ils représentent plus de 75 % de la population traitée, ce qui correspond à l'épidémiologie du TDAH.
- Alors que la prescription initiale et les renouvellements annuels sont réglementairement réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (et centres du sommeil pour Ritaline® 10 mg), au moins 10 % des primo-prescripteurs sont des médecins généralistes exerçant en libéral. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a rappelé les conditions de prescription et de délivrance aux prescripteurs et aux pharmaciens en septembre 2012.

Sécurité d'emploi du méthylphénidate

- Comme tout médicament, l'utilisation du méthylphénidate peut exposer à des effets indésirables graves dont le risque de survenue est limité par le respect des conditions d'utilisation. Les effets indésirables nécessitant une surveillance particulière sont principalement les risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébro-vasculaires ; et chez l'enfant, le risque de retentissement sur la croissance staturo-pondérale. Ces risques surviennent en particulier lors d'une utilisation prolongée ce qui explique pourquoi la nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réévaluée. L'ANSM a récemment procédé à une sensibilisation des professionnels de santé sur les risques et les conditions d'utilisation du méthylphénidate. Elle a par ailleurs élaboré un feuillet d'information destiné à être remis aux patients et/ou à leur famille.
- La surveillance du méthylphénidate en pharmacovigilance confirme le profil de sécurité d'emploi connu de ce produit. Les données collectées n'ont pas identifié de nouveau risque.
- Le mésusage du méthylphénidate (en dehors des recommandations de l'autorisation de mise sur le marché) peut favoriser la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires, d'une accoutumance et d'une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux. La restriction des conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate mise en place en France a permis de limiter les pratiques de mésusage et d'usage détourné.

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

Les données collectées et présentées dans ce rapport montrent que ces mesures ont permis de limiter les dérives d'utilisation et de confirmer la balance bénéfique/risque positive du méthylphénidate

lorsqu'il est utilisé sur la base d'un diagnostic bien établi et dans le respect des conditions d'utilisation. L'ANSM maintient le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance mis en place depuis 2006.

Table des matières

I.	INTRODUCTION	5
II.	LE DIAGNOSTIC DE TDAH	6
III.	LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES ET LA POSOLOGIE DU METHYLPHENIDATE	6
IV.	LES DONNEES DE VENTE ET DE REMBOURSEMENT DU METHYLPHENIDATE	8
1.	DONNEES FRANÇAISES	8
a.	<i>Données de vente de 1996 à 2012</i>	8
b.	<i>Données de l'Assurance maladie entre 2005 et 2011</i>	8
c.	<i>Données Medic'am - Nombre de boîtes remboursées entre 2008 et 2011</i>	11
2.	DONNEES INTERNATIONALES	12
3.	CONCLUSIONS	13
V.	LES EFFETS INDESIRABLES DU METHYLPHENIDATE	14
1.	EFFETS INDESIRABLES NEUROPSYCHIATRIQUES	14
2.	EFFETS INDESIRABLES CARDIOVASCULAIRES ET CEREBROVASCULAIRES	15
3.	RETENTISSEMENT STATURO-PONDERAL	17
4.	RISQUES DE MESUSAGE ET DE DEPENDANCE	17
5.	RISQUES LORS D'UNE UTILISATION PENDANT LA GROSSESSE	18
6.	EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES DANS LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE	18
7.	CONCLUSIONS	20
VI.	LES MESURES DE SURVEILLANCE ET DE MINIMISATION DES RISQUES	21
1.	SUIVI DE L'UTILISATION ET SURVEILLANCE RENFORCEE DE PHARMACOVIGILANCE	21
2.	PLAN DE GESTION DES RISQUES EUROPEEN	22
3.	FAVORISER LE BON USAGE	22
a.	<i>Conditions de prescription et de délivrance restreintes</i>	22
b.	<i>Suivi renforcé d'addictovigilance</i>	23
c.	<i>Information des patients et des prescripteurs</i>	23
4.	EVALUATION DE L'EFFICACITE DES MESURES DE MINIMISATION DES RISQUES	24
VII.	CONCLUSIONS	24
	LIRE AUSSI	24
	ANNEXES	25

Liste des abréviations :

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

I. Introduction

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

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

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

Une dernière spécialité, Medikinet®, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2011 mais n'est pas commercialisée à ce jour.

La Commission de la Transparence de la Haute autorité de santé considère que le service médical rendu par ces spécialités est important dans le cadre de son indication.

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

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

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

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

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

Un état des lieux récent des données d'utilisation, de pharmacovigilance et de pharmacodépendance a confirmé les effets indésirables connus du méthylphénidate d'une part et le risque d'abus, de dépendance et de mésusage d'autre part.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a rappelé en septembre 2012 les risques et les précautions d'emploi relatifs à ce médicament aux prescripteurs et aux pharmaciens ; un feuillet d'information sera également remis aux patients et/ou à leur famille. Par ailleurs, l'Agence poursuit le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance mis en place depuis 2006, ainsi que le suivi de l'utilisation du méthylphénidate à partir des données de l'Assurance maladie.

II. Le diagnostic de TDAH

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

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

Les symptômes majeurs sont :

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

Le TDAH est caractérisé notamment dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'American Psychiatric Association (DSM-V)¹ et dans la classification internationale des maladies de l'OMS (CIM-10). Les deux classifications requièrent la présence d'un nombre suffisant de symptômes d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité non congruents avec le niveau de développement général et persistant depuis plusieurs mois. Par ailleurs, ces symptômes doivent être observables dans plusieurs contextes (à la maison et à l'école) et être associés à des troubles de l'adaptation et du fonctionnement social².

Bien que les critères diagnostiques soient presque les mêmes, la définition de la CIM-10 est beaucoup plus étroite³. La rubrique diagnostique est celle des troubles hyperkinétiques recouvrant un nombre minimum de symptômes dans chacune des catégories inattention, hyperactivité et impulsivité. Elle est donc associée aux formes les plus sévères de TDAH, qui bénéficieront le plus de mesures interventionnelles.

Sur la base des études épidémiologiques s'appuyant sur les conceptions strictes utilisées dans la CIM-10, qui sont proches des conceptions cliniques européennes, l'expertise collective INSERM⁴ réalisée en 2002 a estimé, à partir d'études internationales, que 2 % des enfants d'âge scolaire, dont les ¾ environ sont des garçons, souffraient de TDAH. L'Association américaine de psychiatrie estime, dans le DSM-IV-TR, que la prévalence du TDAH est comprise entre 3 et 7 % des enfants d'âge scolaire. La prévalence chez l'adolescent est peu étudiée. En extrapolant ces pourcentages à la population des enfants âgés de 6 à 17 ans, le nombre d'enfants souffrant de TDAH en France serait compris entre environ 190 000 et 480 000.

III. Les indications thérapeutiques et la posologie du méthylphénidate

Indications thérapeutiques

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

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

² Expertise opérationnelle INSERM. Santé de l'enfant – Propositions pour un meilleur suivi. Les éditions INSERM 2009.

³ American Psychiatric Association. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition texte, révisé. Editions Masson.

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

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

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

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

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

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

La narcolepsie est caractérisée par des accès d'endormissements irrépessibles durant la journée et une fragmentation du sommeil nocturne. Les attaques de cataplexie sont caractérisées par des brusques relâchements du tonus musculaire sans perte de conscience. La narcolepsie est une maladie rare dont la prévalence dans les pays occidentaux est estimée à 20 à 60 personnes pour 100 000^{5,6}.

Posologie dans le TDAH

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

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

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

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

Utilisation prolongée

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

Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté.

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

Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte.

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

⁵ Overeem S, Black Jr, Lammers G. Narcolepsy: immunological aspects. Sleep Med Rev. 2008;12:95-107.

⁶ Ahmed I, Thorpy M. Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. Clin Chest Med. 2010;31(2):371-81.

IV. Les données de vente et de remboursement du méthylphénidate

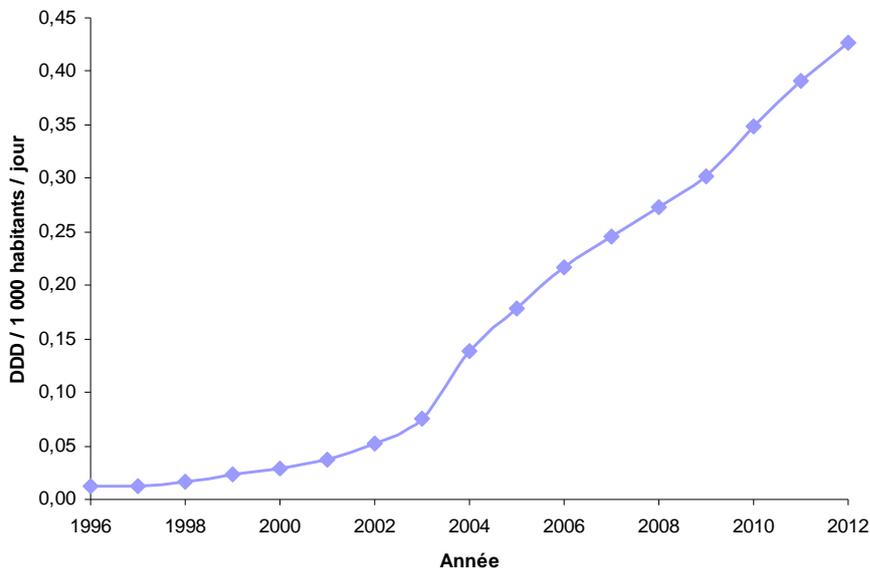
1. Données Françaises

a. Données de vente de 1996 à 2012

Les données issues des déclarations de vente des spécialités à base de méthylphénidate montrent une forte augmentation depuis le début de sa commercialisation en 1996 jusqu'en 2012. Le nombre de boîtes vendues sur une année a augmenté d'environ 26 000 en 1996, à 220 000 en 2005 et presque 494 000 en 2012.

La « Defined Daily Dose » (DDD) est une unité de mesure technique déterminée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) aux fins de l'analyse statistique ; il ne s'agit pas d'une recommandation posologique. Elle est de 30 mg pour le méthylphénidate. Les ventes calculées en DDD pour 1 000 habitants par jour ont augmenté de 0,01 en 1996, à 0,18 en 2005 et 0,43 en 2012 (figure 1). Ces calculs sont effectués sur l'ensemble de la population française (source INSEE) et ne tiennent pas compte des éventuelles modifications de proportion entre les différentes classes d'âge.

Figure 1. Nombre de DDD pour 1 000 habitants par jour



La forte augmentation en 2004, concomitante avec la mise sur le marché de la forme à libération prolongée, peut s'expliquer par une sensibilisation des prescripteurs à la prise en charge du TDAH et la publication de nouvelles données sur la balance bénéfice/risque favorable du méthylphénidate dans son indication, après des prescriptions initiales très mesurées et prudentes.

Les informations sur la consommation apportées par les données de ventes étant uniquement quantitatives et ainsi limitées, elles ont été complétées par une analyse plus qualitative des données de remboursement présentée ci-après.

b. Données de l'Assurance maladie entre 2005 et 2011

Une étude d'utilisation du méthylphénidate en France entre 2005 et 2011 a été réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Reims à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance maladie.

L'EGB est un échantillon au 1/97^{ème} du système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM). Il recense plus de 500 000 bénéficiaires couverts par le régime général, à l'exception des sections locales mutualistes (fonctionnaires et étudiants). Il donne accès entre autres à des données sociodémographiques, des données médico-administratives (affections de longue

durée exonérées, accidents de travail...) et des données hospitalières issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Cette base de données fournit des informations fiables concernant la délivrance des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie, pour un échantillon de grande taille et représentatif de la population affiliée au régime général. Par ailleurs, elle permet de suivre dans son intégralité le parcours de soin d'un patient.

Cependant, l'EGB présente quelques limites. Il ne comporte pas d'information clinique telle que par exemple le poids qui permettrait d'apprécier la posologie en mg/kg, ou encore le diagnostic qui permettrait d'étudier les indications dans lesquelles le méthylphénidate est prescrit. Il ne permet qu'une estimation de l'exposition au méthylphénidate puisque les informations sont issues de données de remboursement et que la consommation réelle du méthylphénidate par les patients n'est pas connue. Enfin, la population étudiante, dans laquelle des mésusages ont été décrits⁷, n'est pas représentée.

Population traitée par méthylphénidate en France

Sur l'ensemble de la période, 819 patients de l'EGB ont eu au moins un remboursement de méthylphénidate. Après extrapolation des données de l'EGB à la population générale, le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de méthylphénidate a augmenté de 24 586 en 2005 à 42 023 en 2011, soit de 71 % (tableau 1). Dans le même temps, le nombre de DDD vendues a augmenté de 133 %.

Tableau 1. Effectifs et estimation de la prévalence et de l'incidence des patients traités par méthylphénidate (MPH) de 2005 à 2011 : données EGB et extrapolation à la population générale

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Bénéficiaires dans l'EGB, n	473 872	507 043	495 467	503 758	507 251	526 108	525 457
Données EGB							
Patients ayant eu au moins une délivrance de MPH dans l'année, n	184	210	241	255	279	338	346
Nombre de patients traités par MPH pour 1 000 personnes affiliées au RG*, ‰	0,388	0,414	0,486	0,506	0,550	0,642	0,658
Patients débutant un traitement par MPH dans l'année, n	78	68	99	92	92	132	110
Nombre de patients débutant le MPH pour 1 000 personnes affiliées au RG*, ‰	0,165	0,134	0,200	0,183	0,181	0,251	0,209
Extrapolation des données de l'EGB à la population générale							
Patients ayant eu au moins une délivrance de MPH dans l'année, n (%)	24 586	26 189	30 902	32 129	34 864	40 644	42 023
Patients débutant un traitement par MPH dans l'année, n (%)	10 304	8 294	12 513	11 469	11 540	15 778	13 325

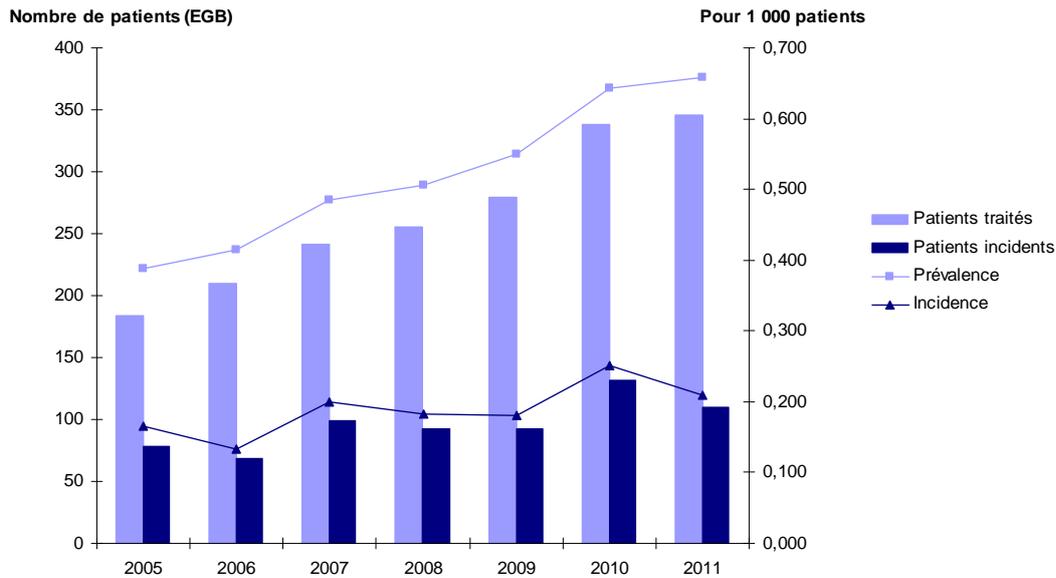
*Régime général

Entre 2005 et 2011, le nombre de patients traités par méthylphénidate pour 1 000 personnes affiliées au régime général (prévalence) a augmenté de 0,388 à 0,658 (figure 2). L'augmentation moyenne du nombre de patients ayant eu au moins une délivrance de méthylphénidate est de 9,5 % par an depuis 2005.

Le nombre de patients débutant un traitement par méthylphénidate dans l'année pour 1 000 personnes affiliées au régime général (incidence) a globalement augmenté, mais nettement plus faiblement que la prévalence. Le nombre de patients incidents varie d'une année à l'autre, il est maximal en 2010 et minimal en 2006. Après extrapolation des effectifs EGB à la population générale, le nombre de patients débutant un traitement par méthylphénidate est estimé à 13 325 en 2011.

⁷ Commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes : Compte-rendu de la 93^{ème} réunion du 16 juin 2011
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fc636dd65bb327b11ceb1725e097bf6e.pdf

Figure 2. Effectifs, prévalence et incidence des patients de l'EGB traités par méthylphénidate

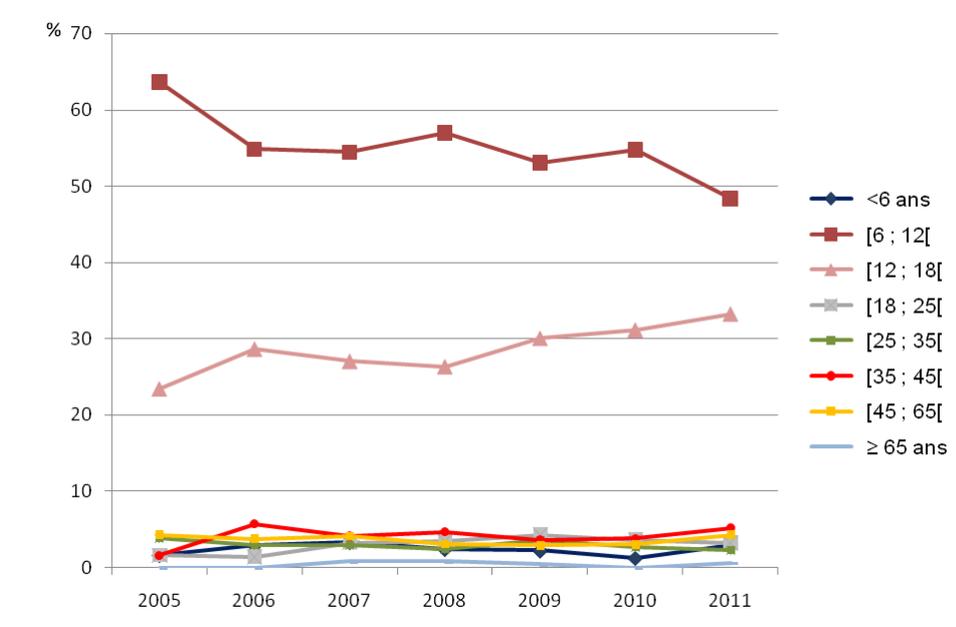


Les patients traités de sexe masculin sont majoritaires ; leur pourcentage est passé d'environ 83 % en 2005 à 76 % en 2011, ce qui correspond à l'épidémiologie du TDAH.

L'âge moyen des patients traités tend à augmenter, il est d'environ 15 ans en 2011. La majorité de ces patients est âgée de 6 à 12 ans, cependant cette tranche d'âge qui représentait environ 64 % des utilisateurs en 2005 a diminué à environ 48 % en 2011. La seconde tranche d'âge est celle des 12-18 ans, qui tend à augmenter sur la période étudiée ; elle représentait environ 33 % des patients traités en 2011 *versus* 23 % en 2005 (figure 3). On note également dans cette population de patients traités des enfants âgés de moins de 6 ans, donc traités en dehors de l'indication de l'AMM.

L'âge médian des patients débutant un traitement se situe globalement autour de 10 ans, il est de 12 ans en 2011. Pour les patients débutant un traitement, comme pour l'ensemble des patients traités, la tranche d'âge 6-12 ans est majoritaire et tend à diminuer alors que la tranche d'âge 12-18 ans tend à augmenter. Cependant, les effectifs sont trop faibles pour pouvoir tirer des conclusions définitives.

Figure 3. Répartition des utilisateurs de méthylphénidate par tranches d'âge entre 2005 et 2011



Le nombre moyen de délivrances est stable et se situe autour de 6 par an et par patient sur l'ensemble de la période étudiée. Sur la base des données de remboursement, la durée moyenne de traitement sur une année est comprise entre 146 jours et 200 jours, soit 5 à 7 mois. Environ 20 % des patients n'ont qu'un seul remboursement sur l'année. Le profil de délivrance annuel dans la population des patients débutant un traitement par méthylphénidate met en évidence une nette diminution aux mois de Juillet et Août, correspondant à l'interruption de traitement recommandée dans l'AMM habituellement pendant les grandes vacances scolaires.

La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (ou aux centres du sommeil pour la Ritaline® 10 mg du fait de son indication en deuxième intention dans la narcolepsie). Cependant, la prescription initiale n'est pas toujours réalisée par les médecins qui y sont autorisés. Quelle que soit l'année, au moins 10 % des prescripteurs initiant un traitement par méthylphénidate étaient des médecins généralistes exerçant en libéral.

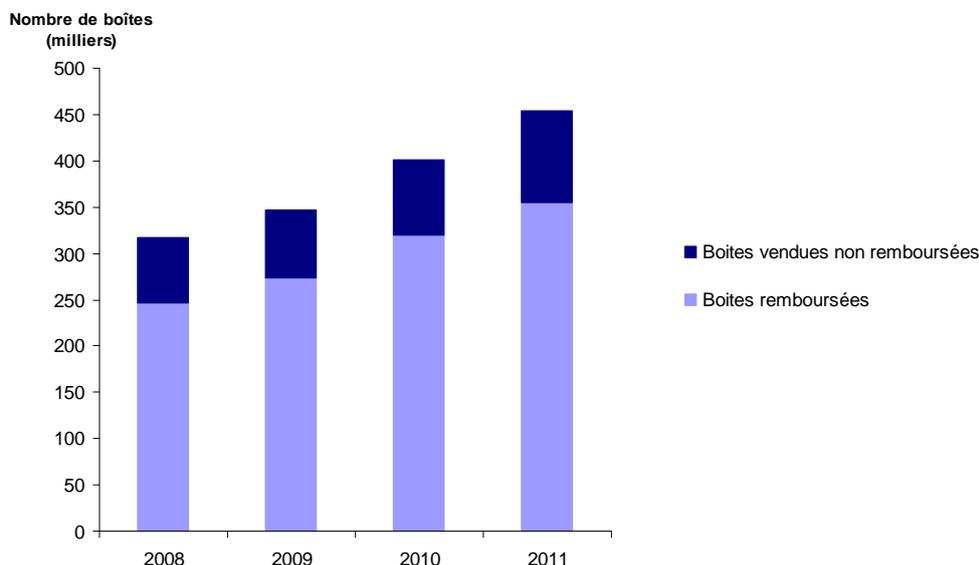
c. Données Medic'am - Nombre de boîtes remboursées entre 2008 et 2011

Le nombre de boîtes de méthylphénidate remboursées entre 2008 et 2011 est issu de la base Medic'am de l'Assurance maladie, qui présente des informations détaillées sur les médicaments remboursés par le Régime général (Métropole - hors Sections Locales Mutualistes).

Le nombre de boîtes remboursées sur une année a augmenté de 246 015 en 2008 à 354 893 en 2011 (soit une augmentation de 44 %).

Le rapport entre le nombre de boîtes vendues et le nombre de boîtes remboursées met en évidence une différence globalement stable, d'environ 21 % (figure 4). Cette différence est attendue et en partie expliquée par la couverture de la population par le régime général de l'Assurance maladie estimée à 88 %⁸ et par la limitation des données à la métropole.

Figure 4. Rapport entre le nombre de boîtes vendues et le nombre de boîtes remboursées par le régime général de l'Assurance maladie chaque année entre 2008 et 2011

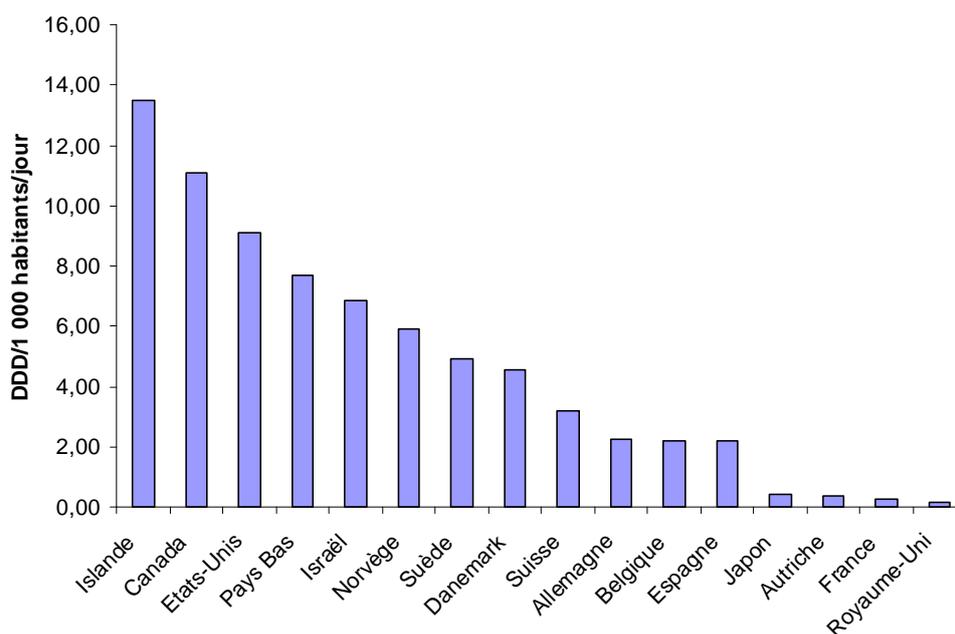


⁸ Les chiffres clés de la Sécurité Sociale 2011 http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/2012_chiffres_cles.pdf

2. Données internationales

Dans son rapport statistique de 2012⁹, l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) note une forte croissance de la consommation mondiale de méthylphénidate entre 2002 et 2011. Sur la période 1999-2001, la consommation de méthylphénidate la plus élevée était observée aux Etats-Unis. Depuis, même si les Etats-Unis restent prépondérants, l'utilisation du méthylphénidate a fortement progressé dans de nombreux autres pays. Au cours de la période 2009-2011, la consommation calculée de méthylphénidate rapportée à la population était la plus élevée en Islande avec 13,5 DDD pour 1 000 habitants et par jour, suivie du Canada (11,7 DDD) et des Etats-Unis (9,12 DDD). En Europe, la consommation calculée était la plus élevée aux Pays-Bas (7,67 DDD), suivie de la Norvège (5,92 DDD), de la Suède (4,89 DDD), du Danemark (4,57 DDD), de la Suisse (3,17 DDD), de l'Allemagne (2,23 DDD), de la Belgique et de l'Espagne (2,18 DDD chacun). Par comparaison, la consommation calculée était de 0,28 DDD pour 1 000 habitants et par jour en France et 0,15 au Royaume-Uni (figure 5).

Figure 5. DDD pour 1 000 habitants et par jour au cours de la période 2009 – 2011 (OICS)



Une étude¹⁰ réalisée par le service de pharmacologie de Marseille et le CEIP de Toulouse en partenariat avec le centre de recherche de l'OMS à Uppsala, siège de la base internationale de pharmacovigilance (Vigibase), a évalué la relation entre le niveau de consommation du méthylphénidate et les usages détournés du produit (abus, dépendance, tolérance, syndrome de sevrage). L'analyse a été réalisée sur la période 1994-2010 à partir des données transmises par les pays européens. Malgré une variabilité des niveaux de consommation d'un pays à l'autre, une tendance à l'augmentation, particulièrement à partir de 2005, est observée. Cet accroissement est évalué entre 2005 et 2009 à + 525 % au Danemark (DDD pour 1 000 habitants et par jour de 0,8 à 4,2), + 216 % en Allemagne (de 1,0 à 2,16), + 222 % aux Pays-Bas (de 2,04 à 4,53) et + 167 % en France (de 0,18 à 0,30).

⁹ International narcotics control board. Psychotropic Substances - Technical Reports, Report 2012: Statistics for 2011 http://www.incb.org/incb/en/psychotropic-substances/technical_reports/technical_reports-index.html

¹⁰ Micallef J, Star K, Palamro A et al. Detection and magnitude of methylphenidate abuse and misuse using VigiBase and correlation with data from drug utilisation studies. 7ème congrès de Physiologie de Pharmacologie et de Thérapeutique, Dijon, avril 2012. *Fundamental Clin Pharmacol* 2012 ; 26 (suppl 1) : 11 (abstract 12-P193).

3. Conclusions

Alors que la prescription initiale et les renouvellements annuels sont réglementairement réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (et centres du sommeil pour Ritaline® 10 mg), au moins 10 % des primo-prescripteurs sont des médecins généralistes exerçant en libéral. L'ANSM a rappelé les conditions de prescription et de délivrance aux prescripteurs et aux pharmaciens en septembre 2012.

En 2011, environ 42 000 patients ont eu au moins un remboursement de méthylphénidate.

Les données de ventes et de remboursement des spécialités contenant du méthylphénidate mettent en évidence une augmentation en particulier depuis 2004. Cependant, l'utilisation de méthylphénidate en France reste très limitée comparée à d'autres pays européens ou à l'Amérique du Nord, dans lesquels elle est environ 7 à 48 fois plus élevée qu'en France. Le nombre d'utilisateurs reste bien inférieur au nombre estimé d'enfants atteints de TDAH en France.

L'âge moyen des patients traités tend à augmenter, il est d'environ 15 ans en 2011. La majorité des patients est âgée de 6 à 12 ans, cependant le pourcentage de patients dans cette tranche d'âge a diminué depuis 2005. A l'opposé, les patients âgés de 12 à 18 ans sont en progression. Ils représentaient respectivement environ 48 % et 33 % des patients traités en 2011. De même, on note une tendance globale à l'augmentation de l'âge de début de traitement. Par ailleurs, la population traitée comprend des enfants âgés de moins de 6 ans, donc traités en dehors de l'indication de l'AMM.

Les patients de sexe masculin restent largement majoritaires puisqu'ils représentent plus de 75 % de la population traitée, ce qui correspond à l'épidémiologie du TDAH.

La faible augmentation du nombre de patients débutant un traitement chaque année en comparaison à celle du nombre de patients traités et le doublement du nombre de doses moyennes pour 1000 habitants par jour depuis 2005, pourraient être liés à une tendance aux traitements prolongés et à l'augmentation globale de l'âge des patients.

Les données de prescription suggèrent une légère dérive quant à l'initiation du traitement. En effet, alors que la prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes et/ou aux services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (ou aux centres du sommeil pour la Ritaline® 10 mg), au moins 10 % des prescriptions initiales étaient réalisées par des médecins généralistes exerçant en libéral quelle que soit l'année. Etant donné la prévalence de la narcolepsie, la seule prescription dans cette indication ne peut expliquer ce pourcentage. Ceci traduit une méconnaissance des prescripteurs et des pharmaciens qui dispensent le produit en dehors de la réglementation en vigueur, mais ne traduit pas obligatoirement un mauvais usage du produit. L'ANSM a récemment rappelé les conditions de prescription et de délivrance aux prescripteurs et aux pharmaciens.

L'ANSM poursuit la surveillance de l'utilisation du méthylphénidate, notamment l'âge d'initiation du traitement.

V. Les effets indésirables du méthylphénidate

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

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

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

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

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

1. Effets indésirables neuropsychiatriques

Les troubles psychiatriques comorbides (trouble oppositionnel avec provocation, trouble des conduites, troubles du sommeil, troubles des apprentissages, troubles anxieux, dépression...) sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. En cas de survenue de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être utilisé à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques auxquels est exposé le patient.

Les effets indésirables suivants ont été observés :

- survenue ou aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile ;
- aggravation de symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique ;
- dépression, survenue d'idées ou d'un comportement suicidaires : le patient doit alors être immédiatement examiné par un médecin et il conviendra d'envisager l'arrêt du traitement par méthylphénidate ;

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

- survenue ou aggravation de symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques ;
- survenue d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez les patients présentant un trouble bipolaire ;
- survenue d'une anorexie ou d'une diminution de l'appétit.
- survenue ou aggravation de tics moteurs ou verbaux ;

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

Avant de débiter un traitement par méthylphénidate :

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

Pendant le traitement par méthylphénidate :

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

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

Sur la base des événements indésirables rapportés au système de vigilance de la Food and Drug Administration, une équipe américaine a identifié le méthylphénidate, à un moindre degré que plusieurs antidépresseurs, antipsychotiques ou hypnotiques, parmi les médicaments dont l'usage pourrait être associé à des pensées ou des actes de violence¹¹.

Une étude suédoise récente utilisant et chaînant plusieurs registres nationaux a suivi pendant près de 4 ans, de 2005 à 2009, environ 16 000 sujets masculins et 9 500 sujets féminins âgés de plus de 15 ans atteints de TDAH afin de comparer le taux de criminalité sous traitement médicamenteux psychostimulant (majoritairement méthylphénidate) et en l'absence de traitement médicamenteux¹². Cette étude suggère un lien entre le TDAH « en soi » non traité et le risque de criminalité. En prenant en compte les interruptions de traitement, la prise d'un traitement médicamenteux est associée à une réduction du taux de criminalité (peu sévère, crimes violents ou sexuels) de 32 % chez les hommes et de 41 % chez les femmes. Les auteurs soulignent toutefois que l'extrapolation de ces résultats à d'autres pays doit être prudente, étant données notamment les différences d'organisation du système légal et judiciaire.

2. Effets indésirables cardiovasculaires et cérébrovasculaires

- Le traitement par méthylphénidate peut favoriser des modifications de la fréquence cardiaque (arythmie, palpitations, tachycardie) et de la pression artérielle systolique et diastolique de plus de 10 mmHg au repos. Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires ne sont pas connues, mais la possibilité de complications cliniques ne peut être exclue.

Les résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique conduite aux Etats-Unis par la FDA (Food and drug administration, agence du médicament américaine), l'Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé (AHRQ) et l'Université de Vanderbilt sur les effets cardiovasculaires à long terme, ont été publiés en novembre 2011¹³. Cette étude rétrospective a comparé la survenue d'événements cardiovasculaire graves (mort subite d'origine cardiaque, infarctus du myocarde aigu, et accident vasculaire cérébral) chez des patients traités actuellement ou dans le passé par psychostimulants par rapport à une population n'ayant jamais reçu de traitement psychostimulant. Au total, 1 200 438 enfants et jeunes adultes de 2 à 24 ans ont été inclus avec un suivi moyen de 2,1 ans, correspondant à 2 579 104 personnes-années. Parmi ceux-ci, les patients actuellement

¹¹ Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLOS One* 2010; 5(12): e15337

¹² Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012;367:2006-14

¹³ Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011 ; 365(20) :1896-1904

traités et traités dans le passé par psychostimulants représentaient respectivement 373 667 et 607 475 personnes-année. Au total, 81 événements cardiovasculaires graves ont été recensés (3,1 événements pour 100 000 personnes-années).

L'analyse ne met pas en évidence d'augmentation significative du risque d'évènements cardiovasculaires graves associée au méthylphénidate, cependant tout risque ne peut être exclu et le suivi cardiaque reste justifié.

Par ailleurs, compte tenu de la structure amphétaminique du méthylphénidate, des études pharmacologiques expérimentales sont en cours, à la demande de l'ANSM. Elles évaluent notamment l'affinité du méthylphénidate et de son métabolite principal pour les récepteurs 5HT2B, afin d'apprécier un risque éventuel de valvulopathie ou d'hypertension artérielle pulmonaire. Parallèlement, l'ANSM s'est rapprochée du réseau Hypertension artérielle pulmonaire afin de faire part de ses préoccupations sur un éventuel risque avec ce médicament afin de faire remonter les cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous méthylphénidate. Aucun cas n'a été signalé par ce réseau depuis la mise en place de cette action. Un seul cas est décrit dans la littérature (un cas aux USA) qui ne permet pas d'établir de lien entre le médicament et la pathologie en raison de nombreux facteurs confondants. Le risque d'HTAP reste donc à ce stade théorique.

- Le traitement par méthylphénidate peut également favoriser la survenue de troubles vasculaires cérébraux : le diagnostic devrait donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques compatibles avec une ischémie cérébrale (céphalée sévère, engourdissement, faiblesse, paralysie, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire) afin de permettre l'arrêt rapide du méthylphénidate et l'instauration d'un traitement précoce.

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

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

Avant de débuter un traitement par méthylphénidate :

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

Pendant le traitement par méthylphénidate :

- L'état cardiovasculaire du patient doit être particulièrement surveillé. La pression artérielle ainsi que le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois, en particulier lorsqu'une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.
- Un examen cardiaque par un spécialiste devra être rapidement réalisé chez les patients présentant des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexplicquée, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.
- En cas de facteurs de risque de troubles cérébrovasculaires, tels qu'antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle, la recherche de signes et symptômes neurologiques est recommandée lors de chaque visite.

3. Retentissement staturo-pondéral

Comme indiqué dans le RCP, un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration prolongée de méthylphénidate chez l'enfant. A ce jour, les effets sur la taille et le poids définitifs font l'objet d'études^{14,15,16,17} Il est donc recommandé de surveiller la taille, le poids et l'appétit de l'enfant au moins tous les 6 mois et de tenir à jour une courbe de croissance. Une croissance ou une prise de poids ralenties peuvent nécessiter d'interrompre le traitement.

4. Risques de mésusage et de dépendance

Les enquêtes d'addictovigilance ont rapporté un risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus.

- Le mésusage est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'AMM ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (Article R5121-152 modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5).
- L'usage détourné d'un médicament est l'utilisation d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique) (glossaire ANSM 2011).
- L'abus est un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150 (couverts par la pharmacovigilance), accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives (Article R5121-152 modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5).
- La pharmacodépendance est l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente (article R. R5132-97).

Une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable. Des épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir.

Aussi, avant de décider de débuter un traitement par méthylphénidate, la présence de facteurs de risque de mésusage, d'usage détourné ou d'abus doit être prise en compte.

Ces risques doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement.

Sur la base du suivi d'addictovigilance, la Commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes du 16 juin 2011¹⁸ a relevé les points suivants :

- Le nombre des cas d'usage détourné (21 en 2000-2005 *versus* 83 en 2006-2011 recensés par le biais des notifications spontanées) et les doses utilisées ont augmenté au cours du temps.
- Cet usage détourné concerne une population de plus en plus jeune, notamment les étudiants dans un but de performance intellectuelle. L'enquête d'addictovigilance montre que les sujets âgés de 19 à 29 ans sont majoritaires (28 % des cas), suivi des sujets adolescents (20 %). L'usage détourné concerne essentiellement des sujets de sexe masculin.
- Toutes les spécialités sont concernées et la voie d'administration est souvent détournée (« sniff » et injection dans 20 % des cas).

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

¹⁵ MTA Co-operative Group. National Institute of Mental Health multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2004; 113: 754-761.

¹⁶ Jensen PS, Arnold LE, Swanson, JM et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46(8): 989–1002.

¹⁷ Molina B, Hinshaw SP, Swanson JM et al. The MTA at 8 Years: Prospective Follow-Up of Children Treated for Combined Type ADHD in a Multisite Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009 ;48(5): 484-500.

¹⁸ Commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes : Compte-rendu de la 93^{ème} réunion du 16 juin 2011 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fc636dd65bb327b11ceb1725e097bf6e.pdf

- Les structures spécialisées dans la prise en charge des toxicomanes soulignent que l'utilisation dans cette population est à l'origine de problèmes de violence lors de la disparition des effets ainsi que d'un syndrome d'épuisement.
- Des informations circulent notamment sur Internet sur la substitution de la cocaïne par le méthylphénidate.

L'abus peut reposer sur un nomadisme médical dont le médecin ignore souvent qu'il est victime. L'arrêté du 1^{er} avril 2008¹⁹ (voir le chapitre « Des mesures de surveillance et de minimisation des risques ont été mises en place / Favoriser le bon usage ») qui met en exergue l'importance de la relation médecin-patient-pharmacien permet de limiter cette dérive²⁰.

Par ailleurs, l'étude²¹ réalisée par le service de pharmacologie de Marseille et le CEIP de Toulouse en partenariat avec l'OMS Uppsala, a évalué la relation entre le niveau de consommation et les usages détournés de méthylphénidate (abus, dépendance, tolérance, syndrome de sevrage) en Europe entre 1994 et 2010. Le niveau d'abus et de dépendance a été évalué par une méthode de disproportionnalité appelée « Information Component ». Dans cette étude, un signal d'abus a été détecté en Europe à partir du second trimestre 2005. De même, un signal a été détecté pour la dépendance au méthylphénidate à partir du quatrième trimestre 2009.

D'après l'OICS²² l'augmentation sans relâche dans un certain nombre de pays des niveaux déjà élevés de consommation et d'abus de méthylphénidate est particulièrement préoccupante. L'abus de médicaments de prescription contenant des stupéfiants/substances psychotropes, dont le méthylphénidate, a pris beaucoup d'ampleur dans certains pays où il pose de graves problèmes sanitaires et sociaux, notamment en Amérique du Nord ou dans certains pays d'Europe. L'OICS note que la multiplication des cas de diagnostics de TDAH et de traitement par stimulants du système nerveux central qui a commencé en Amérique du Nord il y a une vingtaine d'années, s'est ensuite étendue à de nombreux pays et régions. Le diagnostic de TDAH, qui est en principe long à poser, et ne devrait l'être qu'à l'issue d'un examen approfondi des paramètres liés à la santé, au développement et à l'apprentissage, auparavant considéré comme touchant majoritairement les enfants d'âge scolaire, vise aujourd'hui un nombre croissant d'enfants d'âge préscolaire et d'adultes. Il a été fait état de pressions exercées par les écoles ou les parents en faveur de la prescription de stimulants du système nerveux central aux écoliers et étudiants alors même qu'il n'était pas posé de diagnostic de TDAH en bonne et due forme.

Les mesures de prévention mises en place en France semblent toutefois limiter ces phénomènes. Elles n'exemptent pas de poursuivre les enquêtes de suivi afin de pouvoir identifier tout signal qui surviendrait le cas échéant et prendre les mesures nécessaires.

5. Risques lors d'une utilisation pendant la grossesse

Les données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte sont limitées. Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment des tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés par le biais de notifications spontanées. L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée, sauf si le médecin considère que l'absence de traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

6. Effets indésirables notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance

Une analyse des effets indésirables graves et non graves issus de la notification spontanée auprès des CRPV pour lesquels le méthylphénidate a été rapportée en « suspect » ou « interaction » a été

¹⁹ Arrêté du 1er avril 2008 pris en application de l'article 162-4-2 du code de la sécurité sociale, modifié par loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 – article 5
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000025104305&dateTexte=20130115>

²⁰ Frauger E, Pauly V, Natali F, et al. Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse and diversion in two French administrative areas using a proxy of deviant behaviour determined from a reimbursement database: main trends from 2005 to 2008. *CNS Drugs*. 2011 ;25(5):415-24.

²¹ Micallef J, Star K, Palamro A et al. Detection and magnitude of methylphenidate abuse and misuse using VigiBase and correlation with data from drug utilisation studies. 7^{ème} congrès de Physiologie de Pharmacologie et de Thérapeutique, Dijon, avril 2012. *Fundamental Clin Pharmacol* 2012 ; 26 (suppl 1) : 11 (abstract 12-P193).

²² Organe international de contrôle des stupéfiants. Rapport annuel 2012 <http://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports/annual-report.html>

réalisée. Cette analyse a été effectuée à partir du nombre d'effets indésirables rapportés et non à partir du nombre de cas graves rapportés, un cas grave pouvant contenir un ou plusieurs effets indésirables graves.

Tous les cas enregistrés dans la BNPV, graves et non graves, jusqu'au 31 décembre 2012 ont été pris en compte. Les cas issus des laboratoires ont été exclus par manque d'exhaustivité de ces cas dans la BNPV.

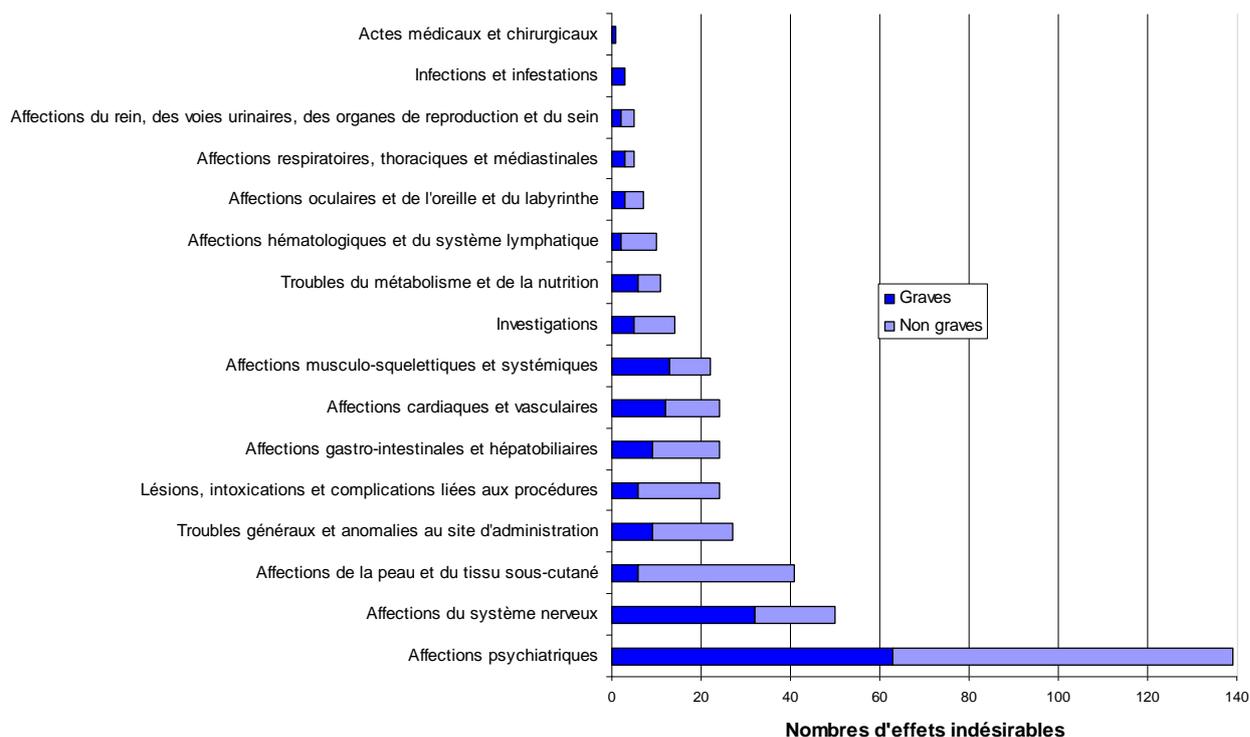
Un effet indésirable est dit grave lorsqu'il répond à l'un des critères suivants (définition ICH-E2A) :

- un effet indésirable létal ;
- ou susceptible de mettre la vie en danger ;
- ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables ;
- ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ;
- ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;
- ou jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne répondant pas aux situations listées ci-dessus

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

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

Figure 6. Nombre d'effets indésirables rapportés à la Base nationale de pharmacovigilance au 31 décembre 2012 depuis la commercialisation du méthylphénidate en France



Depuis le début de sa commercialisation jusqu'au 31 décembre 2012, 223 cas ont été notifiés dans la BNPV pour un total de 407 effets indésirables. Parmi ces cas, 88 ont été considérés comme graves soit un total de 175 effets indésirables graves (figure 6).

Tous critères de gravité confondus, les effets indésirables psychiatriques sont au premier plan des effets indésirables notifiés dans la BNPV, suivis par ceux du système nerveux et de la peau ou du tissu sous-cutané. Les affections psychiatriques et celles du système nerveux représentent 46 % des effets indésirables notifiés. Les affections de la peau et du tissu sous-cutané représentent 10 % des effets indésirables et sont majoritairement non graves (prurit, urticaire). Les troubles généraux comprenant principalement des asthénies et malaises, les affections gastro-intestinales et hépatobiliaires, les affections cardiaques et vasculaires et les affections musculo-squelettiques représentent chacun 6 % à 7 % des effets indésirables rapportés.

Les effets indésirables graves représentent 43 % de l'ensemble des effets indésirables notifiés. Il s'agit principalement d'affections psychiatriques (33 %), d'affections du système nerveux (18 %), d'affections musculo-squelettiques et systémiques (7 %) et d'affections cardiaques et vasculaires (7 %).

Les effets indésirables graves psychiatriques sont en majorité des hallucinations (rapportées dans 8 cas), agitation (6 cas), agressivité / violence (5 cas) et tentatives de suicides (2 cas) ou idées suicidaires (1 cas). Un cas de suicide a été rapporté, il s'agit d'un cas peu documenté avec une imputabilité douteuse. Un des cas d'agitation a été rapporté chez un enfant de 9 mois suite à une prise involontaire et un cas d'agitation et hallucination chez un adulte. Les autres cas concernent des enfants âgés de 4 à 18 ans, dont 3 cas d'agitation, d'agressivité et d'hallucinations pour lesquels d'autres traitements médicamenteux sont susceptibles d'être à l'origine de ces effets indésirables.

Les effets indésirables graves neurologiques sont principalement des convulsions (9 cas) dont 2 cas avec des antécédents médicaux et un avec d'autres traitements médicamenteux considérés suspects ; des dyskinésies ou troubles extrapyramidaux (4 cas) chez des patients prenant des traitements médicamenteux, comme les neuroleptiques, connus pour entraîner ces effets indésirables ; et des céphalées (3 cas). Ces cas concernent des enfants âgés de 5,5 à 18 ans à l'exception d'un cas de convulsions survenu chez un adulte.

Les effets indésirables graves musculaires et squelettiques sont essentiellement des retards de croissance et des retards staturo-pondéraux (7 cas), des myalgies ou faiblesses musculaires (2 cas). Trois cas de rhabdomyolyses ont été rapportés mais d'autres traitements connus pour entraîner un risque de rhabdomyolyse sont présents dans 2 cas et une hyperthermie d'effort est évoquée dans le 3^{ème} cas. Ces cas concernent des enfants âgés de 6 à 18 ans.

Concernant les affections cardiaques et vasculaires rapportées comme graves, il s'agit majoritairement de tachycardie (5 cas) parfois paroxystique ou sinusale et de palpitations (2 cas). Parmi ces 7 cas graves, 5 concernent des enfants âgés entre 6 et 18 ans.

Les effets indésirables rapportés à la BNPV au cours de 17 ans de commercialisation correspondent au profil de sécurité attendu du méthylphénidate, et ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

7. Conclusions

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

Certains effets indésirables nécessitent une surveillance particulière notamment lors d'une utilisation au long cours, il s'agit des risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébro-vasculaires en particulier chez l'adulte, et des retentissements sur la croissance staturo-pondérale chez l'enfant. L'ANSM a récemment procédé à une sensibilisation des professionnels de santé, des patients et de leur famille sur les risques et les conditions d'utilisation du méthylphénidate.

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

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

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

VI. Les mesures de surveillance et de minimisation des risques

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

En 2011, un état des lieux des données d'utilisation, de pharmacovigilance²³ et de pharmacodépendance²⁴ a confirmé les effets indésirables connus du méthylphénidate. Il a conduit à maintenir la surveillance des effets du méthylphénidate en particulier à long terme, des risques d'abus, de dépendance et de mésusage, et à sensibiliser les prescripteurs sur les risques et précautions d'emploi relatifs à ce médicament. Un feuillet d'information sera également remis aux patients et/ou à leur famille.

Au niveau européen, suite aux questions soulevées sur la sécurité d'emploi en particulier cardio- et cérébro-vasculaire, la Commission européenne a déclenché en 2007 une réévaluation de la balance bénéfique/risque du méthylphénidate. Les conclusions de l'EMA en janvier 2009 ont conduit à :

- confirmer la balance bénéfique/risque positive ;
- harmoniser et renforcer l'information sur la sécurité d'emploi (résumé des caractéristiques du produit et notice patient) des différents médicaments contenant du méthylphénidate ;
- élaborer des recommandations sur le développement clinique des médicaments indiqués dans le traitement du TDAH²⁵ ;
- mettre en place un plan de gestion des risques (PGR) européen commun à l'ensemble des spécialités contenant du méthylphénidate. Ce dernier repose essentiellement sur une étude d'utilisation, des études sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate à long terme et sur des mesures d'information des prescripteurs.

1. Suivi de l'utilisation et surveillance renforcée de pharmacovigilance

Compte tenu d'une part des risques neuropsychiatriques, cérébro et cardiovasculaires, des effets possibles sur la croissance staturo-pondérale, le suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en 2006. Au vu des premiers résultats et afin de mesurer l'efficacité des mesures de minimisation des risques mises en place, l'ANSM a décidé de poursuivre ce suivi.

Ce suivi inclut l'analyse de l'utilisation du méthylphénidate en France.

²³ Commission Nationale de Pharmacovigilance : Compte-rendu de la réunion du 22 novembre 2011 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f473a1c71925791b2533e430a6e5fe3.pdf

²⁴ Commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes : Compte-rendu de la 93^{ème} réunion du 16 juin 2011 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fc636dd65bb327b11ceb1725e097bf6e.pdf

²⁵ EMA guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf

2. Plan de gestion des risques européen

A l'issue de la réévaluation par l'EMA de la balance bénéfice/risque des médicaments contenant du méthylphénidate, un plan de gestion des risques (PGR) européen, commun à l'ensemble des spécialités, a été mis en place, impliquant la mise en place de plusieurs mesures :

- Une mise à jour et une harmonisation de l'information (résumé des caractéristiques du produit et notice patient) des différents médicaments contenant du méthylphénidate.
- La mise en place d'une étude d'utilisation européenne basée sur des données de prescription recueillies par IMS dans 19 pays dont la France. L'étude est en cours. Les données mettent en évidence une prescription majoritaire chez des patients âgés de 6 à 18 ans (86 % des prescriptions), principalement de sexe masculin en accord avec l'épidémiologie de la maladie. Ces informations, obtenues à partir d'un panel de médecins qui n'est pas spécifiquement représentatif des prescripteurs de méthylphénidate, présentent plusieurs limites. Il s'agit de données de prescription qui ne permettent pas de suivre les patients traités ni de connaître la durée de traitement ou bien d'identifier un même patient qui consulterait 2 prescripteurs du panel. C'est pourquoi la France a mis en place un suivi basé sur les données de remboursement.
- Le suivi des résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique américaine de la FDA visant à étudier les effets cardiovasculaires à long-terme. L'évaluation des résultats publiés en 2011¹³ par l'EMA n'a pas conduit à modifier l'information sur le risque cardiovasculaire des médicaments à base de méthylphénidate (voir chapitre V - 2. « Effets indésirables cardiovasculaires et cérébrovasculaires »).
- Le suivi des résultats de l'étude américaine MTA (Multimodal Treatment of ADHD) pour analyser les effets sur la croissance et la maturation sexuelle à long-terme. Le rapport final devrait être prochainement remis à l'EMA.
- Une méta-analyse sur le risque de comportement suicidaire chez l'enfant et le jeune adulte exposés au méthylphénidate n'a pas montré d'association statistiquement significative entre exposition au méthylphénidate et comportement suicidaire, cependant cette étude présente certaines limites à prendre en compte, notamment l'absence de données à long terme et la définition des événements qui peut être différente d'un essai à l'autre. Il convient également de noter que la sélection des sujets inclus dans les essais cliniques et la surveillance renforcée doivent être pris en compte lors de toute extrapolation en conditions réelles d'utilisation (voir chapitre V - 1. « Effets indésirables neuropsychiatriques »).

3. Favoriser le bon usage

a. Conditions de prescription et de délivrance restreintes

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

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

Le méthylphénidate est un stupéfiant. En conséquence :

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

De plus, le méthylphénidate fait partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1^{er} avril 2008²⁶ pris en application de l'article L162-4-2 du code de la sécurité sociale. Aussi, pour prétendre à la prise en charge par l'Assurance Maladie, le médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien désigné par le patient, qui sera chargé de la délivrance. L'objectif de cet article est d'améliorer le bon usage en renforçant l'encadrement de la prescription et de la délivrance de traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou d'abus. Ainsi, si les services du contrôle médical de l'assurance maladie constatent une de ces dérives, la prise en charge sera subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, qu'il exerce en ville ou en établissement, et le médecin conseil de la caisse d'Assurance Maladie (article L.324-1 du code de la sécurité sociale). Ce protocole devra être signé par le patient.

Enfin, depuis le 12 avril 2012²⁷, les préparations magistrales, officinales et hospitalières de méthylphénidate ne sont plus autorisées que dans les indications thérapeutiques prévues par l'AMM des spécialités en contenant, aux seules fins d'adaptation galénique et/ou posologique spécifique à l'enfant de moins de 12 ans, aux adultes souffrant de troubles de la déglutition ou aux adultes dénutris.

b. Suivi renforcé d'addictovigilance

La surveillance des risques d'usage détourné, de mésusage et d'abus, mise en place par l'ANSM repose sur :

- l'enquête d'addictovigilance (sur 3 périodes, 2000-2006, 2006-2011 et 2011-2012), qui repose elle-même sur :
 - les données de notifications spontanées collectées par le réseau des CEIP et les laboratoires concernés,
 - les différents outils de surveillance et d'évaluation de la pharmacodépendance mis en place au niveau national (enquêtes OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire), OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), et OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)²⁸,
 - les données de l'Assurance maladie,
 - les données de la littérature,
 - et d'autres sources de signalement.
- une enquête spécifique en région PACA-Corse ;
- l'analyse des données de l'EGB.

c. Information des patients et des prescripteurs

Afin de compléter le programme d'information prévu par le PGR européen, à la demande de l'ANSM, les laboratoires commercialisant les médicaments contenant du méthylphénidate ont diffusé en septembre 2012 une lettre d'information²⁹ à destination des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) afin de rappeler les conditions de prescriptions et de délivrance ainsi que les recommandations pour instaurer et surveiller un traitement par méthylphénidate.

De même un feuillet d'information à destination des patients et de leur famille³⁰ a été élaboré et soumis à l'association de patients concernée. Ce feuillet sera remis aux patients et/ou à leur famille par les prescripteurs débutant le traitement par méthylphénidate.

²⁶ Arrêté du 1er avril 2008 pris en application de l'article 162-4-2 du code de la sécurité sociale, modifié par loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 – article 5
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000025104305&dateTexte=20130115>

²⁷ JORF n°0134 du 10 juin 2012
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?sessionId=9EE779A3F579A8C6E36633B700C0FB3C.tpdjo17v_1?cidTexte=JORFTEXT000025990735&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id

²⁸ Pour plus d'information, consulter le site Internet de l'ANSM : Activités / pharmacodépendance (addictovigilance)
[http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/Activites/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/Activites/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)

²⁹ Méthylphénidate - Rappel des conditions de prescription, de délivrance et de surveillance - Lettre aux professionnels de santé (25/09/12) [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

³⁰ [Prévoir le lien](#)

4. Evaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques

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

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

VII. Conclusions

Le TDAH atteindrait selon les critères diagnostics et les méthodes d'évaluation retenus environ 2 % à 7 % des enfants d'âge scolaire. Il est à l'origine d'une altération importante des relations avec l'entourage et de l'apprentissage scolaire, et nécessite une prise en charge psychologique, éducative, sociale et familiale en particulier quand les symptômes deviennent un handicap et sont une source de souffrance.

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

Les données collectées et présentées dans ce rapport n'ont pas identifié de nouveau risque et ont permis de confirmer la balance bénéfique/risque positive du méthylphénidate lorsqu'il est utilisé sur la base d'un diagnostic bien établi et dans le respect des conditions d'utilisation.

Par ailleurs, les mesures de minimisation des risques ont permis de limiter les dérives d'utilisation.

En raison du profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate, de la population pédiatrique à laquelle il s'adresse et du risque de mésusage, l'ANSM poursuit en particulier le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance et la sensibilisation des professionnels de santé et des patients et de leur famille sur les précautions d'emploi du méthylphénidate. Les résultats des études en cours telles que celle sur la croissance staturo-pondérale seront pris en compte dès leur mise à disposition. Par ailleurs, l'ANSM va évaluer l'impact des nouvelles mesures de sensibilisation mises en place en 2012-2013 sur la sécurité d'emploi et le profil d'utilisation du méthylphénidate, en particulier l'âge d'initiation du traitement.

Lire aussi

- Communiqué Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments (11/04/08) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Lutte-contre-le-mesusage-et-le-detournement-de-certains-medicaments>
- Point d'information - Recommandations de l'agence européenne visant à limiter les risques liés à l'administration de Ritaline® ou d'autres médicaments contenant du méthylphénidate (26/01/09) [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-de-l-agence-europeenne-visant-a-limiter-les-risques-lies-a-l-administration-de-Ritaline-R-ou-d-autres-medicaments-contenant-du-methylphenidate-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-de-l-agence-europeenne-visant-a-limiter-les-risques-lies-a-l-administration-de-Ritaline-R-ou-d-autres-medicaments-contenant-du-methylphenidate-Point-d-information/(language)/fre-FR)

- Fiche Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance sur le méthylphénidate <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/CONCERTA-QUASYM-RITALINE>
- HAS Commission de la Transparence : Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé. Avis du 3 octobre 2012 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1334799/ritaline?xtmc=&xtcr=5
- HAS. Note de cadrage - Recommandation de bonne pratique « Conduite à tenir devant un enfant ou un adolescent ayant un déficit de l'attention et/ou un problème d'agitation ». Décembre 2012 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1362146/fr/conduite-a-tenir-devant-un-enfant-ou-un-adolescent-ayant-un-deficit-de-l-attention-et/ou-un-probleme-d-agitation-note-de-cadrage

Annexes

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