



5^{ème} journée Pharma-Psy Grand Est

APHAL-ABCPH

Pshychopharmacovigilance

Le 28 mars 2023, Nancy

*Méthylphénidate :
quels effets indésirables ?*

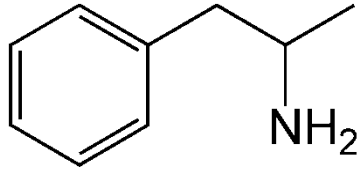
- Professeur Thierry Trenque, CRPV de Reims -

Méthylphénidate

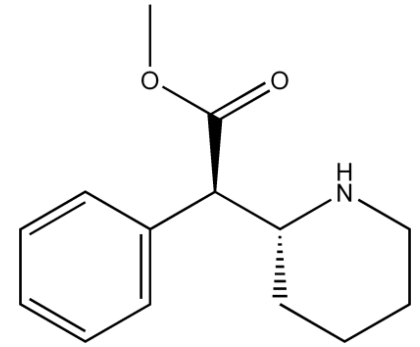
⇒ 1954 : 1^{ère} Autorisation de Mise sur le Marché (Suisse)

■ *Racémique*

structure
moléculaire de
l'amphétamine



structure moléculaire
du d-
méthylphénidate
(forme active)



■ *Pharmacodynamie*

- sympathomimétique indirect
- augmentation de la neurotransmission dopaminergique
- activité amphotaminique
- agoniste « faible » récepteur 5-HT_{2B}

Méthylphénidate

(DCI : Chlorhydrate de méthylphénidate)

Nom Commercial	Ritaline [®]	Ritaline [®] LP	Concerta [®] LP	Quasym [®] LP	Medikinet [®]	Méthylphénidate Mylan Pharma LP [®]
Forme pharmaceutique Dosages (Commercialisés en France au 31 décembre 2020)	Boite de 30 Comprimé blanc 10 mg à libération immédiate	Boite de 28 et de 30 Gélule de 10, 20, 30 et 40 mg à libération prolongée	Boite de 28 Comprimé de 18, 36 et 54 mg à libération prolongée	Boite de 28 Gélule de 10, 20, 30 mg à libération modifiée (deux phases de libération du principe actif)	Boite de 28 Gélule de 5, 10, 20, 30 et 40 mg à libération modifiée (deux phases de libération du principe actif)	Boite de 28 et 30 Comprimé de 18, 36 et 54 mg à libération prolongée.
Indications	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), chez l'enfant de 6 ans et plus					
	Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans depuis 1999	TDAH de l'adulte	Pas d'indication dans le TDAH de l'adulte	Pas d'indication dans le TDAH de l'adulte	Pas d'indication dans le TDAH de l'adulte	Pas d'indication dans le TDAH de l'adulte
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale	Procédure nationale	Procédure par reconnaissance mutuelle	Procédure par reconnaissance mutuelle	Procédure décentralisée	Procédure décentralisée
Titulaire de l'AMM	Novartis	Novartis	Janssen	Takeda	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co.KG Exploitant France : HAC Pharma	Mylan

- En cours : indication adulte pour Concerta[®] LP et Medikinet[®] LP
- ASMR V : 23 février 2023
- 366 essais cliniques en cours



Modalités de prescription

- *Prescription initiale, renouvellement* : médecins spécialistes en Neurologie, Psychiatrie ou Pédiatrie (hôpital, ville)
- *Prescription initiale, renouvellement* : tout médecin
- *Mention du pharmacien, désigné par le patient, pour la dispensation*
- *Prescription limitée à 28 jours, ordonnance sécurisée*
- *Posologie, durée traitement, quantité* : toutes lettres
- *Délivrance* : présentation simultanée ordonnance renouvellement + ordonnance initiale
- *Copie archivée de chaque ordonnance par le pharmacien pendant 3 ans*
- *Préparations magistrales restreintes*

Indication chez l'enfant

« Le méthylphénidate est indiqué dans le traitement du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) dans le cadre d'une prise en charge globale chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. »

« Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM ou les recommandations de l'ICD et doit se fonder sur l'anamnèse et une évaluation complète du patient. »

« Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales ainsi qu'un traitement médicamenteux... »

Avant traitement :

- évaluation risque cardiovasculaire
- enfant, familiaux

Indication chez l'adulte

« Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte pour 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 et en tenant compte du fait que le traitement pharmacologique fait partie d'une prise en charge globale. »

- *Traitement initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'adulte*
- *Dépistage avant traitement*
 - évaluation état cardiovasculaire ++
 - avis cardiologue nécessaire ++
 - ECG, échocardiographie
- *Anamnèse*
 - traitements concomitants
 - troubles ou symptômes associés médicaux, psychiatriques
 - ATCD familiaux : arythmie ventriculaire, mort subite, décès inexpliqué



Contre-indications

- Hypersensibilité substance active
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, angine de poitrine, infarctus du myocarde, ...
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, notamment anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, AVC, ...
- Situations spécifiques : glaucome, hyperthyroïdie, thyrotoxicose, phéochromocytome
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, manie, troubles de l'humeur sévères, symptômes psychotiques, schizophrénie, anorexie mentale, tendances suicidaires, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline)
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère et mal contrôlé
- Interactions médicamenteuses : autres sympathomimétiques, IMAO...

Surveillance continue

■ *Enfant*

- poids, taille
- pression artérielle, fréquence cardiaque

■ *Adulte* (RITALINE® LP uniquement)

- poids
- pression artérielle, fréquence cardiaque : tous les mois
- aggravation de troubles psychiatriques ou nouveaux troubles psychiatriques : chaque visite



Surveiller usage détourné, mésusage, abus



> Principaux effets indésirables

▪ Effets psychiatriques

- nervosité, irritabilité, insomnie, agitation, anxiété
- troubles psychotiques, troubles de l'humeur, manie, tics, idées suicidaires, délires, bégaiements (dysphémie)

▪ Effets neurologiques

- céphalées, vertiges, hyperactivité
- convulsions, tremblements
- troubles cérébrovasculaires

▪ Autres

- diminution de l'appétit, de la croissance et de la prise de poids
- nausées, vomissements
- troubles de l'accommodation
- priapisme
- alopécie, hyperhydrose

▪ Effets cardiovasculaires

- tachycardie, palpitations, hypertension artérielle
- arythmie, angine de poitrine, IDM, ES, ESV
- syndrome de Raynaud

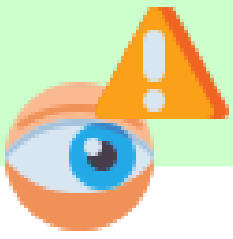
▪ Population traitée : comorbidités psychiatriques

▪ Abus, dépendance

Effets indésirables neuropsychiatriques



	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
Affections psychiatriques	Insomnie, nervosité	Labilité émotionnelle, agressivité, agitation, anxiété, dépression, irritabilité, tics Fatigue, bruxisme, attaque de panique, stress, troubles du sommeil, impatiences, diminution de la libido	Troubles psychotiques, hallucination auditive, visuelle et tactile, idées suicidaires Tension nerveuse	Manie	Comportement suicidaire	Délires, troubles de la pensée, état confusionnel, dépendance, logorrhée, dépendance
Affections du système nerveux	Céphalée	Tremblements	Akathisie	-	Convulsions	



Points de vigilance

- *Troubles neuropsychiatriques* : céphalées
- *Troubles cardiovasculaires* : palpitations, douleurs dans la poitrine, tachycardie
- *Utilisation hors AMM*
 - non respect indication
 - détournement, abus
- *Utilisation femme enceinte*
 - risque accouchement prématuré
 - risque malformatif ne peut être exclu
- *Tolérance long terme* : peu évaluée



*Propriétés
amphétaminiques*

Prévalence effets indésirables

■ *Méta analyse études enfant*

(Ching et al, JAMA Pediat 2019, 173, 630-639)

- 11 études randomisées, 18 études de cohorte
- 66% effets indésirables
- 33% anorexie
- 15% insomnie
- 14% céphalées

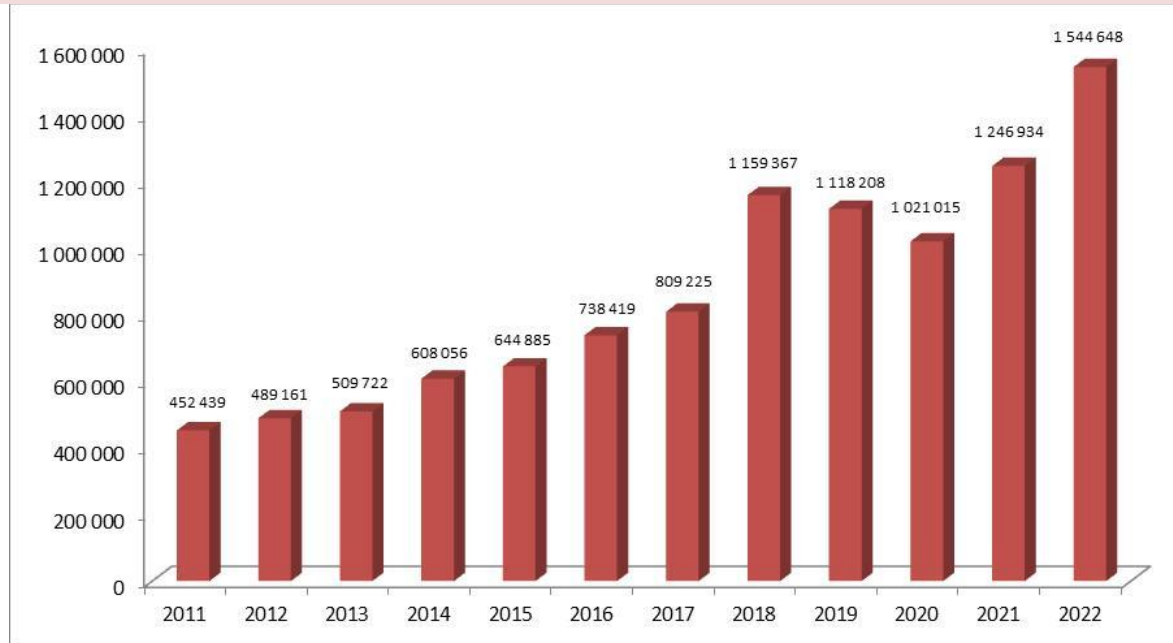
■ *Etudes chez des étudiants*

(Louw et al, Postgrad Med J 2022, 98, 925-929)

- n= 253
- 70% effets indésirables
- 35,2% insomnie
- 33,8 % anxiété
- 33,8% palpitations

Méthylphénidate

- *Cumulatif du nombre de boîtes vendues en France par année depuis 2011*



- *Nombre de traitements par an*

- 2020 = 53 469
- 2021 = 64 304
- 2022 : 78 618

- Conclusion -

- Respect strict règles de prescription, délivrance, posologie
- Survenue ou aggravation de troubles neuropsychiatriques
- Risques de retard de croissance et diminution du poids
- Utilisation chez l'adulte : surveillance cardiaque
- Utilisation chez la femme enceinte, non recommandée
- Peu de données sur l'utilisation « long terme »
- Vigilance sur le mésusage et la dépendance





That's all Folks!

Any Question?