

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2015

THESE 2015 TOU3 2043

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

DESCOULS Marie

*LE METHYLPHENIDATE DANS LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE
DE DEFICIT DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITE : DE
SA PHARMACOLOGIE A SON UTILISATION*

Le 29 juin 2015

Directeur de thèse : GAIRIN Jean-Edouard

JURY

Président : GAIRIN Jean-Edouard
1er assesseur : RIGAUD Hélène
2ème assesseur : HOUIN Georges

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014

Professeurs Émérites

| | |
|------------------|----------------------|
| M. BASTIDE R. | Pharmacie Clinique |
| M. BERNADOU J. | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie |
| M. CHAVANT L. | Mycologie |
| Mme FOURASTÉ I. | Pharmacognosie |
| M. MOULIS C. | Pharmacognosie |
| M. ROUSE P. | Biologie Cellulaire |

Professeurs des Universités

Hospitals-Universitaires

| | |
|------------------------|---------------------------|
| M. CHATELUT E. | Pharmacologie |
| M. FAVRE G. | Biochimie |
| M. HOUIN G. | Pharmacologie |
| M. PARIN A. | Physiologie |
| M. PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROGUES C. | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A. | Pharmacologie |
| Mme SALLERIN B. | Pharmacie Clinique |
| M. SIÉ P. | Hématologie |
| M. VALENTIN A. | Parasitologie |

Universitaires

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme BARRE A. | Biologie |
| Mme BAZIARD G. | Chimie pharmaceutique |
| Mme BENDERBOUS S. | Mathématiques - Biostat. |
| M. BENOIST H. | Immunologie |
| Mme BERNARDES-DÉNISSON V. | Chimie thérapeutique |
| Mme COUDERC B. | Biochimie |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie |
| Mme DORNEAL-SIXOU S. | Biochimie |
| M. FABRE N. | Pharmacognosie |
| M. GARRIN J-E. | Pharmacologie |
| Mme MULLER-STALMONT C. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique |
| M. SALLES B. | Toxicologie |
| Mme SAUTEREAU A-M. | Pharmacie galénique |
| M. SÉGU B. | Biologie Cellulaire |
| M. SOUCHARD J-P. | Chimie analytique |
| Mme TABOULET F. | Droit Pharmaceutique |
| M. VERHAEGHE P. | Chimie Thérapeutique |

Maîtres de Conférences des Universités

| Hopitalo-Universitaires | | Universitaires | |
|--------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|
| M. CESTAC P | Pharmacie Clinique | Mme ARELLANO G. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme GANDIA-MAILLY P. (*) | Pharmacologie | Mme AUTHER H | Parasitologie |
| Mme JULLIARD-CONDAT B | Droit Pharmaceutique | M. BERGÉ M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| M. PUISSET F | Pharmacie Clinique | Mme BON C | Biophysique |
| Mme SÉRONIE-VIVIEN S | Biochimie | M. BOUJAILA J. (*) | Chimie analytique |
| Mme THOMAS F | Pharmacologie | Mme BOUTET E | Toxicologie - Sémiologie |
| | | M. BROUILLET F | Pharmacie Galénique |
| | | Mme CABOU C | Physiologie |
| | | Mme CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| | | Mme CHARPY-REGAUD S | Bactériologie - Virologie |
| | | Mme COSTE A. (*) | Parasitologie |
| | | M. DELOCOURT N | Biochimie |
| | | Mme DERAËVE C | Chimie Thérapeutique |
| | | Mme ÉCHINARD-BOUIN V | Physiologie |
| | | Mme EL GARAH F | Chimie Pharmaceutique |
| | | Mme EL HAGE S | Chimie Pharmaceutique |
| | | Mme FALLONE F | Toxicologie |
| | | Mme GROC-PULLANA S. (*) | Pharmacie Galénique |
| | | Mme HALOVA-LAJOIE B | Chimie Pharmaceutique |
| | | Mme JOUANUS E | Pharmacologie |
| | | Mme LAJOIE-MAZENC I | Biochimie |
| | | Mme LEFEVRE L | Physiologie |
| | | Mme LE LAMER A-C | Pharmacognosie |
| | | M. LEMARIE A | Biochimie |
| | | M. MARTI G | Pharmacognosie |
| | | Mme MIREY G. (*) | Toxicologie |
| | | Mme MONTFERRAN S | Biochimie |
| | | M. OLICHON A | Biochimie |
| | | M. PERE D | Pharmacognosie |
| | | Mme PHILIBERT C | Toxicologie |
| | | Mme PORTHE G | Immunologie |
| | | Mme REYBER-VUATTOUX K. (*) | Chimie Analytique |
| | | M. SAINTE-MARIE Y | Physiologie |
| | | M. STIGLIANI J-L | Chimie Pharmaceutique |
| | | M. SUDOR J | Chimie Analytique |
| | | Mme TERRISSE A-D | Hématologie |
| | | Mme TOURRETTE A | Pharmacie Galénique |
| | | Mme VANSTEELENDT M | Pharmacognosie |
| | | Mme WHITE-KONING M | Mathématiques |

(*) Stagiaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

| Assistants Hopitalo-Universitaires | | Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche | |
|------------------------------------|--------------------|---|--------------------------|
| Mme COOL C. (**) | Physiologie | Mme PALDQUE L | Parasitologie |
| Mme FONTAN C | Biophysique | Mme GIRARDI C | Pharmacognosie |
| Mme KELLER L | Biochimie | M. IBRAHIM H | Chimie anal. - galénique |
| M. PÉRES M. (**) | Immunologie | | |
| Mme ROUCH L | Pharmacie Clinique | | |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C | Pharmacie Clinique | | |

(**) Nominé(e) au 1^{er} novembre 2014

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier monsieur Jean-Edouard Gairin, directeur de thèse et président du jury, d'avoir accepté de diriger ma thèse, ainsi que pour ses conseils avisés et pertinents tout au long de mon travail de recherche et de rédaction.

Je souhaite également remercier monsieur Georges Houin, d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

Merci à Hélène Rigaud, de m'avoir accompagné pendant ces six années d'études, en me permettant dans un premier temps d'effectuer tous mes stages dans son officine et pour finalement me faire l'honneur de faire partie du jury de thèse.

Pour finir, je souhaite remercier ma famille ainsi que mes amis, de pharma et d'ailleurs, pour leur soutien depuis toutes ces années.

A maman.

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament

APA: American Psychiatric Association

CAARD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM: Classification Internationale des Maladies

CNSP: Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes

CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEG: Electroencéphalogramme

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EMA: European Medicines Agency

HAS : Haute Autorité en Santé

IMAO : Inhibiteur des Monoamines Oxydases

LP : Libération Prolongée

MTA: Multimodal Treatment Study for ADHD

NIMH: National Institute of Mental Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

TDAH : Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

Table des matières

| | |
|---|----|
| <u>Introduction</u> | 10 |
| <u>Partie 1 : Le TDAH</u> | 11 |
| 1 : Définition et épidémiologie..... | 11 |
| 2 : Historique..... | 11 |
| 3 : Signes cliniques..... | 13 |
| 3.1 : Déficit attentionnel..... | 13 |
| 3.2 : Hyperactivité..... | 13 |
| 3.3 : Impulsivité..... | 14 |
| 3.4 : Eléments conséquents..... | 14 |
| 4 : Diagnostic et classifications..... | 16 |
| 4.1 : Principales classifications..... | 16 |
| 4.1.1 : DSM V..... | 16 |
| 4.1.2 : CIM 10..... | 17 |
| 4.1.3 : CFTMEA-R2000..... | 17 |
| 4.2 : Diagnostics différentiels..... | 17 |
| 4.3 : Limites du diagnostic..... | 18 |
| 4.4 : Evaluation par le spécialiste..... | 19 |
| 4.4.1 : Entretien clinique..... | 19 |
| 4.4.2 : Echelles d'évaluation comportementales..... | 20 |
| 4.4.3 : Evaluation neuropsychologique..... | 20 |
| 5 : Evolution..... | 21 |
| 6 : Etiologies..... | 22 |

| | |
|---|----|
| 6.1 : Facteurs génétiques..... | 22 |
| 6.2 : Facteurs environnementaux..... | 23 |
| 6.3 : Facteurs neuroanatomiques et neurochimiques..... | 23 |
| 6.4 : Autres facteurs..... | 25 |
| 7 : Traitement et prise en charge..... | 26 |
| 7.1 : Prise en charge médicamenteuse..... | 26 |
| 7.1.1 : Médicaments psychostimulants..... | 26 |
| 7.1.2 : Médicaments non stimulants..... | 27 |
| 7.2 : Prise en charge non médicamenteuse..... | 27 |
| 7.2.1 : Entraînement parental..... | 27 |
| 7.2.2 : Intervention à l'école..... | 28 |
| 7.2.3 : Neurofeedback..... | 28 |
| <u>Partie 2</u> : Le méthylphénidate..... | 30 |
| 1 : Historique et commercialisation..... | 30 |
| 2 : Données générales sur le méthylphénidate en France..... | 31 |
| 2.1 : Indication..... | 31 |
| 2.2 : Conditions de prescription et de délivrance..... | 32 |
| 2.3 : Contre-indications..... | 33 |
| 2.4 : Posologie..... | 33 |
| 2.5 : Formes disponibles..... | 34 |
| 3 : Mise en place d'un traitement par méthylphénidate..... | 35 |
| 3.1 : Interrogatoire et examens médicaux..... | 35 |
| 3.2 : Surveillance en cours de traitement..... | 35 |
| 3.2.1 : Sur le plan cardiovasculaire..... | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.2 : Sur le plan psychiatrique..... | 36 |
| 3.2.3 : Autres..... | 36 |
| 3.3 : Efficacité..... | 36 |
| 3.3.1 : Etude MTA..... | 36 |
| 3.3.2 : Méta-analyse NICE..... | 37 |
| 4 : Effets indésirables et pharmacovigilance..... | 38 |
| 4.1 : Principaux effets indésirables..... | 38 |
| 4.2 : Données de pharmacovigilance..... | 38 |
| 4.3 : Effets à long terme..... | 40 |
| 4.4 : Dépendance..... | 41 |
| | |
| Partie 3 : Dangers potentiels et polémiques autour du méthylphénidate..... | 42 |
| 1: Données d'utilisation..... | 42 |
| 1.1 : Evolution de la consommation de méthylphénidate..... | 42 |
| 1.1.1 : Données de vente en France de 1996 à 2012..... | 42 |
| 1.1.2 : Données de l'assurance maladie entre 2005 et 2011..... | 43 |
| 1.2 : Méconnaissance et surprescription..... | 44 |
| 2 : Mésusage et détournement d'usage..... | 45 |
| 2.1 : Etudiants..... | 46 |
| 2.2 : Perte de poids..... | 46 |
| 2.3 : Polyconsommateurs de drogues..... | 46 |
| 2.4 : Analyse de la CNSP..... | 47 |
| 3 : Politiques successives visant à renforcer la réglementation sur le méthylphénidate..... | 48 |

| | |
|---|----|
| <u>Partie 4</u> : Pharmacologie et mécanisme d'action du méthylphénidate..... | 50 |
| 1 : Rappel sur les transmissions dopaminergiques/adrénergiques..... | 50 |
| 1.1 : Métabolisme..... | 50 |
| 1.2 : Localisation..... | 50 |
| 1.3 : Récepteurs et effets physiologiques..... | 51 |
| 2 : Mécanismes d'action du méthylphénidate..... | 52 |
| 2.1 : Généralités..... | 52 |
| 2.2 : Comparaison méthylphénidate/amphétamines..... | 53 |
| 2.3 : Effets sur les régions cérébrales..... | 54 |
| 2.4 : Effets sur le système dopaminergique..... | 54 |
| 2.4.1 : Blocage du transporteur DAT..... | 54 |
| 2.4.2 : Rôle de l'autorécepteur D2..... | 55 |
| 2.4.3 : Quantité de transporteur DAT..... | 58 |
| 2.5 : Effets sur le système adrénérrique..... | 58 |
| 2.6 : Effets sur les autres neurotransmetteurs..... | 60 |
| <u>Conclusion</u> | 61 |
| <u>Bibliographie</u> | 62 |
| | |
| <u>Annexes</u> | |
| Annexe 1 : Critères DSMV..... | 68 |
| Annexe 2 : Critères CIM 10..... | 71 |
| Annexe 3 : Critères CFTMEA..... | 74 |
| Annexe 4 : Echelle de Conners pour les enseignants..... | 76 |
| Annexe 5 : Echelle de Conners pour les parents..... | 78 |

Introduction

Le méthylphénidate est un psychostimulant indiqué dans la prise en charge globale du trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'enfant à partir de 6 ans.

La prescription de ce médicament en France connaît depuis quelques années une forte augmentation. En effet, depuis le début de sa commercialisation en France en 1996, le nombre de boîtes de méthylphénidate vendu a été multiplié par près de 20 en 16 ans. (ANSM, 2013)

Il est donc intéressant de connaître cette molécule et d'en appréhender ses avantages et ses inconvénients, afin de déterminer le rôle qu'elle peut jouer dans la stratégie de prise en charge du Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité.

De plus, ce trouble, plus communément appelé hyperactivité, est de plus en plus médiatisé et connu du grand public (articles de presse, reportages à la télévision...). Un rappel sur les différents aspects de cette pathologie est donc nécessaire afin de mieux la cerner, et donc de mieux la traiter.

Nous verrons donc dans un premier temps ce qu'est le TDAH, quelles en sont les causes, comment il est diagnostiqué et traité ; puis nous nous intéresserons au méthylphénidate, d'un point de vue pharmacologique, clinique et sociétal ; pour terminer, nous ferons un point sur différentes hypothèses permettant d'expliquer son mécanisme d'action.

Partie 1 : Le TDAH

1/Définition et épidémiologie

Le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un des troubles neurocomportementaux les plus fréquents et les plus étudiés chez l'enfant. La prévalence chez les enfants d'âge inférieur à 18 ans est estimée à environ 5% dans le monde, en tenant compte des critères diagnostics publiés par l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Association Américaine de Psychiatrie. (Polanczyk, et al., 2007)

Sur une classe primaire de vingt élèves, un enfant en moyenne souffre donc de TDAH.

La fréquence du TDAH est plus élevée chez les garçons que chez les filles avec un sex-ratio de quatre garçons pour une fille. (Chabrol, et al., 2010)

Il est estimé que la symptomatologie persiste à l'âge adulte chez 30 à 70% des patients, bien que les symptômes puissent être différents et moins prononcés.

L'âge moyen de diagnostic est de sept ans, mais ce chiffre est à relativiser vu que les échelles validées sont difficilement applicables pour des enfants âgés de moins de six ans. Cependant, les premiers signes cliniques peuvent apparaître vers l'âge d'un an et deviennent gênants autour de trois à quatre ans. L'entrée à l'école apparaît comme un révélateur de ce trouble avec les premiers problèmes comportementaux et perturbateurs pour l'enfant comme pour la classe.

2/Historique :

Le TDAH n'est pas un phénomène récent puisqu'il est décrit dans la littérature depuis la fin du XVIIIe siècle.

En effet, Alexander Crichton, médecin écossais, publie dès 1798 "An inquiry into the nature and origin of mental derangement", un recueil dans lequel il décrit des critères de distraction et d'inattention chez des enfants. Il suggère également que les symptômes débutent précocement et régressent en général à l'âge adulte.

Puis au milieu du XIXe siècle, Heinrich Hoffman, médecin allemand spécialisé en psychiatrie décrit dans son livre de conte pour enfant "Struwwelpeter" un enfant qui à table, ne semble pas écouter les remarques de son père sur le fait qu'il se balance et gigote sur sa chaise continuellement, finit par tomber en entraînant la nappe et la vaisselle dans sa chute. Cette histoire évoque 2 des critères actuels de diagnostic du TDAH, l'inattention et l'hyperactivité. Il raconte également l'histoire de Jean le nez-en-l'air, qui perpétuellement inattentif, finira par tomber dans une rivière.

En 1897 le neurologue français Désiré Magloire Bourneville institutionnalise une action médico-pédagogique en développant des classes de perfectionnement dans les écoles primaires. Il décrit également de façon détaillée le concept d'instabilité neuro-motrice dans son livre « Le traitement médico-pédagogique des différentes formes de l'idiotie », où il fait état du comportement d'enfants qui pourraient actuellement rentrer dans les critères diagnostics du TDAH: « Leur mobilité est exubérante, ils ne restent en place nulle part, se lèvent de table à chaque instant sans motif. S'ils jouent, ils passent rapidement d'un jeu à l'autre. Dans le service, ils se font remarquer par l'indifférence aux observations, la désobéissance et l'indiscipline, mais ils sont suggestibles et peuvent se soumettre aux personnes qu'ils aiment » (Duche, 1990)

A partir des années 1950, ce trouble commence à intéresser le grand public et le terme de « réaction hyperkinétique de l'enfance » apparaît dans la classification américaine du DSM II (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ouvrage de référence publié par l'Association Américaine de Psychiatrie APA). S'en suivront par la suite de nombreuses recherches, sur l'origine de ce trouble (dysfonctionnement cérébral ou problème affectif ?), le retentissement pour l'enfant et son entourage, le principe du traitement, ainsi que sur les premières imageries cérébrales permettant de montrer les différences entre le cerveau d'un enfant hyperactif et celui d'un enfant témoin.

Le DSM IV datant de 1994 définit le Trouble de Déficit de l'Attention / Hyperactivité, le symbole / signifiant que l'hyperactivité motrice peut être ou non présente. Cette classification définit également 3 sous-types en fonction de la prédominance des symptômes d'inattention, d'hyperactivité ou d'impulsivité. Cette classification est toujours en vigueur aujourd'hui, bien que légèrement modifiée dans la nouvelle version du DSM, le DSM V publié en mai 2013.

3/Signes cliniques

Les 3 symptômes cardinaux du TDAH sont le déficit attentionnel, l'hyperactivité et l'impulsivité. (Simon-Pezeshknia, 2011) (Wodon, 2009)

3.1/Déficit attentionnel

L'attention est un processus complexe mettant en jeu 2 composantes : l'intensité (attention soutenue pendant plusieurs minutes, vigilance) et la sélectivité (tri dans les informations disponibles). Le déficit attentionnel peut donc se manifester par une difficulté d'organisation, une difficulté à terminer des tâches, une difficulté de concentration, ou une difficulté à se souvenir et à suivre des instructions données en classe par exemple. L'enfant est en effet très rapidement « distrait » par divers stimuli sonores ou visuels, ou considéré comme étant « dans la lune ». Il lui arrive également de passer fréquemment « du coq à l'âne » tant au niveau verbal qu'au niveau de ses actions, à cause d'une incapacité à fixer son attention sur un seul sujet.

3.2/Hyperactivité

L'hyperactivité est caractérisée par une activité motrice excessive, désordonnée et inadaptée à la situation. L'enfant est par exemple incapable de rester en place, agité, maladroit, et comme « monté sur ressort ».

3.3/Impulsivité

L'impulsivité correspond à une réponse immédiate de l'enfant qui a besoin d'agir vite avec des difficultés à attendre, et un manque d'anticipation des conséquences de l'action. Cela entraîne des comportements verbaux ou physiques perturbateurs, voire dangereux pour l'enfant comme traverser une route sans regarder ou bousculer un autre enfant dans la précipitation. L'enfant a par exemple du mal à attendre son tour lors d'un jeu, coupe la parole, dit tout haut ce qu'il pense tout bas, ou commet des erreurs et bâcle ses devoirs.

3.4/Eléments conséquents

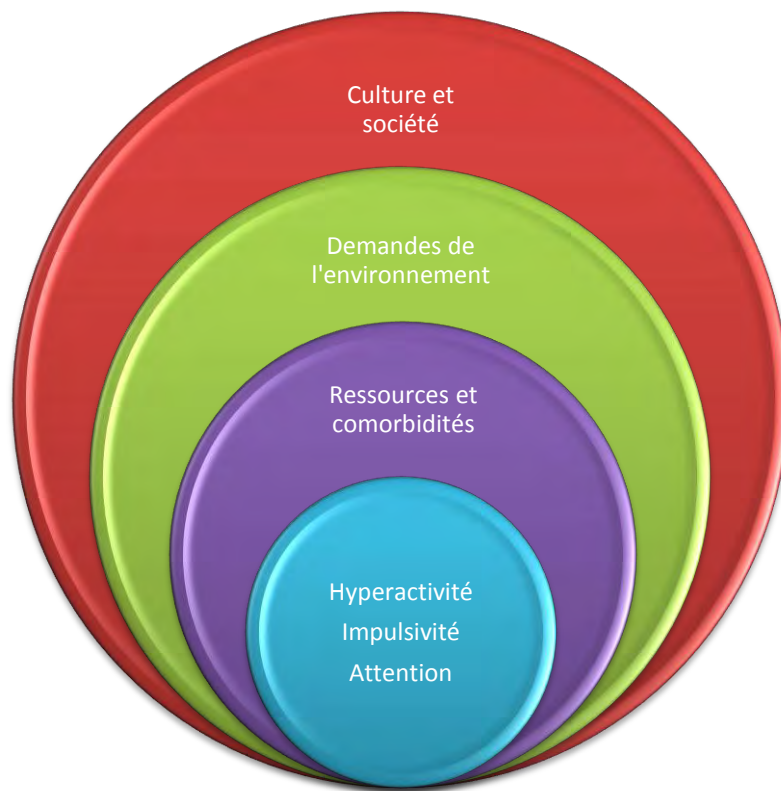
En conséquence de ces trois principaux critères, il a été démontré que les enfants TDAH se blessent significativement plus que les autres enfants, et ont un risque accru de blessure et d'accidents. (DiScala, et al., 1998) (Ghanizadeh, 2008) (Thomas, et al., 2004)

Outre ces difficultés motrices, ils présentent aussi des difficultés d'apprentissage qui se traduisent par des problèmes scolaires. Ils ont en effet plus de mal avec les tâches demandant une concentration importante (devoirs, exercices) car il y a toujours quelque chose qu'ils n'ont pas vu ou entendu. Ainsi, 50% des enfants TDAH sont en échec scolaire ou ont redoublé au moins une fois durant leur adolescence. (Vantalon, 2014)

Ils ont aussi plus de difficultés avec les relations sociales car ils manquent en général de retenue, que ce soit de façon verbale ou physique.

Le TDAH est également une source de fréquentes tensions et de situations de stress entre l'enfant, sa famille et les personnes extérieures (instituteur, amis...)

La figure ci-dessous met en évidence la complexité de la prise en charge du TDAH, ainsi que la nécessité d'une intervention multimodale.



Perspective systémique de TDAH (d'après Lavigueur et Desjardins, 1999), I Wodon, Déficit de l'attention et hyperactivité chez l'enfant.

Au centre de cette figure se situent les 3 symptômes principaux du TDAH. Les cercles suivants représentent les différents facteurs qui modulent l'ampleur des signes principaux. Le premier facteur d'influence concerne les comorbidités et caractéristiques personnelles de l'enfant (agressivité, anxiété, tempérament et trait de personnalité) ainsi que les ressources familiales et environnementales. Le second facteur d'influence est lié aux demandes et aux exigences de l'école et des parents. Le fait de rester assis, de se taire, d'écouter en classe, sont autant de consignes qui peuvent exacerber le comportement de l'enfant. Le troisième facteur concerne de façon plus large le contexte historique et culturel de la société dans lequel l'enfant évolue (rester assis dans les transports en commun, jouer aux jeux vidéos, éviter de faire du bruit pour ne pas déranger les voisins...)

4/Diagnostic et classifications

Le diagnostic de TDAH repose sur des critères précis et définis par 3 principales classifications internationales. Ces 3 classifications, bien qu'ayant quelques différences, possèdent de nombreuses similitudes dont la triade symptomatique hyperactivité, impulsivité, déficit de l'attention.

La difficulté de diagnostic réside dans la distinction entre un développement psychomoteur normal de l'enfant (engendrant par exemple une agitation normale) et les véritables signes cliniques du TDAH. Les signes cliniques sont donc à prendre en compte en fonction de l'intensité, de l'âge d'apparition et du niveau de contrôle par l'enfant.

4.1/Principales classifications

4.1.1/ DSM V (Annexe 1)

La classification DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) est un ouvrage de référence publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA), qui définit les critères du TDAH dans la catégorie Trouble déficit de l'attention / hyperactivité. C'est la classification la plus utilisée dans le cadre du diagnostic du TDAH. La caractéristique essentielle décrite est un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité - impulsivité, impliquant un retentissement négatif sur le fonctionnement scolaire ou social de l'enfant.

Le diagnostic selon cette classification implique la présence de six critères d'inattention (ou plus) sur une liste de neuf, persistant pendant au moins six mois ; et/ou la présence de six critères d'hyperactivité-impulsivité (ou plus) sur une liste de neuf, persistant également depuis six mois.

Cette cinquième révision, par rapport à la précédente modifie l'âge d'apparition des premiers symptômes (qui passe de 7 à 12 ans), donne des exemples concrets pour chaque critère et n'exige plus que cinq critères sur les neuf pour les adolescents de 17 ans et plus.

Les sous-types cliniques (inattention prédominant, hyperactivité/impulsivité prédominant ou mixte) ne sont plus mis en avant car les symptômes peuvent évoluer avec le temps.

4.1.2/CIM 10 (Annexe 2)

Cette classification, publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé est la principale alternative de la classification DSM. La dixième version datant de 1993, une onzième révision est prévue pour l'année 2015. Elle classe le TDAH dans le chapitre V intitulé « Troubles mentaux et Troubles du comportement ». Ces critères diagnostics exigent la présence d'au moins six critères d'inattention sur une liste de neuf, au moins trois d'hyperactivité sur une liste de cinq et au moins un d'impulsivité sur une liste de quatre, tous persistant pendant au moins six mois.

Il est important de noter que les critères de la CIM 10 sont plus restrictifs que ceux présentés dans la classification du DSM V, comme le démontre un travail comparant deux groupes d'enfants identifiés d'après ces deux classifications. (Kutcher, et al., 2004). Les taux de prévalence sont donc différents suivant le type de critères diagnostics choisis.

4.1.3/CFTMEA -R2000 (Annexe 3)

Cette Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent mentionne le TDAH au chapitre 7 « troubles des conduites et des comportements ». En pratique, elle est peu utilisée et les deux autres classifications présentées ci-dessus sont les plus employées dans le diagnostic de TDAH.

4.2/Diagnostics différentiels

Avant tout diagnostic de TDAH, plusieurs hypothèses doivent être écartées. En effet, les enfants présentant un retard mental, ou au contraire une surdouance peuvent manifester des difficultés attentionnelles ou une hyperactivité. Des tests intellectuels (test de QI notamment) permettront de différencier les 2 types de troubles.

Des troubles sensoriels (surdité, troubles visuels), du sommeil ou des troubles anxieux type Trouble Obsessionnel Compulsif peuvent induire une agitation motrice, une incapacité à suivre des consignes et terminer des exercices, ou des comportements agressifs et d'énerverment de la part de l'enfant.

Il faudra aussi écarter la piste d'un trouble psychiatrique type trouble bipolaire. Une étude de 2008 démontre un certain nombre de symptômes communs entre TDAH et trouble bipolaire, comme une logorrhée, une irritabilité, des difficultés attentionnelles ou une agitation motrice. (Galanter, et al., 2008)

Parmi les diagnostics différentiels du TDAH, nous pouvons également citer l'épilepsie avec la forme « Petit Mal » qui engendre de brèves absences, les troubles de l'apprentissage comme la dyslexie ou la dyspraxie (trouble d'acquisition des mouvements volontaires coordonnés), ainsi que l'autisme ou le syndrome d'Asperger.

4.3/Limites du diagnostic

Le problème principal en terme de diagnostic de TDAH réside dans la distinction entre le normal et le pathologique. En effet, il est normal pour un jeune enfant d'être vif, énergique, changeant au niveau de ses activités, mais cela ne signifie pas pour autant qu'il souffre d'un trouble du comportement.

De plus, le terme « souvent », exprimé dans 15 des 18 critères diagnostics de la classification DSM, est subjectif et nécessite de la part de l'évaluateur d'examiner pour chaque comportement si le terme souvent s'applique ou non. « Dès l'instant qu'entre en ligne de compte une appréciation subjective du symptôme, la relativité est de mise » (Rigon, 2008)

Une étude de prévalence démontre par exemple que, basés sur les critères diagnostics du DSM IV, les parents retrouvent 8.8% de prévalence du TDAH, les professeurs 13.3%, et les cliniciens 5.9%. Cela met donc en évidence les différences de jugement qui peuvent exister en fonction de l'évaluateur, ainsi que la difficulté d'un diagnostic objectif. (Willcutt, 2012)

De plus les critères diagnostics du CIM-10 et DSM-IV correspondent à des tableaux cliniques de garçons âgés de 7 à 10 ans. On peut donc se demander si ces critères sont aussi

pertinents et valides pour les filles du même âge. L'interrogation principale réside dans l'âge des enfants évalués par ces échelles, car on peut difficilement croire que les symptômes validés pour des enfants de 7 à 10 ans peuvent s'appliquer à des enfants de 4 ans ou des adolescents de 16 ans.

4.4/ Evaluation par le spécialiste

Le but de l'évaluation par le spécialiste est de diagnostiquer avec le plus de fiabilité possible un enfant souffrant de TDAH. Pour cela, il dispose de différents outils et méthodes lui permettant de recueillir un maximum d'informations sur l'enfant et son développement, dans le but d'avoir une vision précise et complète de la situation.

Il est recommandé d'associer plusieurs de ces méthodes lors du diagnostic, bien que cette mise en œuvre soit compliquée en pratique, du fait du manque de validation de certaines échelles en français et du temps que cela prend.

4.4.1/ Entretien clinique

Afin d'obtenir le plus d'informations possibles, le thérapeute peut s'entretenir individuellement avec les parents puis l'enfant. L'entretien avec les parents lui permet de savoir quels sont les problèmes rencontrés avec l'enfant, son comportement, les méthodes utilisées pour le gérer, le contexte de vie familial et social ainsi que les répercussions à l'école ou à la maison... Cet entretien permet aussi de savoir ce que les parents attendent du thérapeute et de faire un point sur ce qu'il sera possible de corriger, dans le but d'améliorer la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

L'enfant est ensuite vu en entretien seul par le spécialiste, qui l'interroge sur la façon dont il perçoit son comportement, sa vie à l'école et les difficultés qu'il peut y rencontrer, ses activités, ses hobbies, ses relations avec ses camarades...

Cet entretien clinique permet également au spécialiste d'observer le comportement de l'enfant avec et sans ses parents et de verbaliser pour chacune des deux parties les soucis et les ressentis du quotidien.

4.4.2/ Echelles d'évaluation comportementales

Ces échelles sont une aide précieuse pour le spécialiste qui sont destinées à être remplies par les parents, l'enseignant ou l'enfant lui-même.

L'échelle la plus utilisée est celle de Conners, qui permet d'évaluer l'intensité du trouble comportemental et de donner un indice d'hyperactivité. Cette échelle existe sous forme courte et longue et a été développée pour les parents et les enseignants. Elle met en lumière les comportements de type anxiété, troubles oppositionnels, déficits attentionnels, sociabilité etc... La cotation se fait sur chaque item en attribuant un score entre 0 et 3. Si le score final est supérieur à 15, le test est considéré comme anormal. Les échelles dans leur version courte se trouvent en annexe 4 et 5.

4.4.3/ Evaluation neuropsychologique

Les entretiens et échelles comportementales donnent un bon aperçu des symptômes liés à l'hyperactivité et l'impulsivité mais évaluent assez mal l'inattention.

Afin d'évaluer les fonctions attentionnelles, le thérapeute peut s'aider d'une batterie de test d'évaluation de l'attention, le KITAP. Cette épreuve se compose de huit tests, ludiques et adaptés aux enfants, qui évaluent les différentes composantes de l'attention : alerte, attention divisée, attention soutenue, balayage visuel, distractibilité, flexibilité, vigilance et go/no go.

Par exemple, le test go/no go consiste à chasser une chauve-souris le plus vite possible qui veut faire du mal à un chat, mais sans blesser le chat. L'enfant doit ainsi réagir sélectivement à un type de stimuli et non à d'autres, en cliquant dès qu'il voit la chauve-souris et non le chat.

5/Evolution

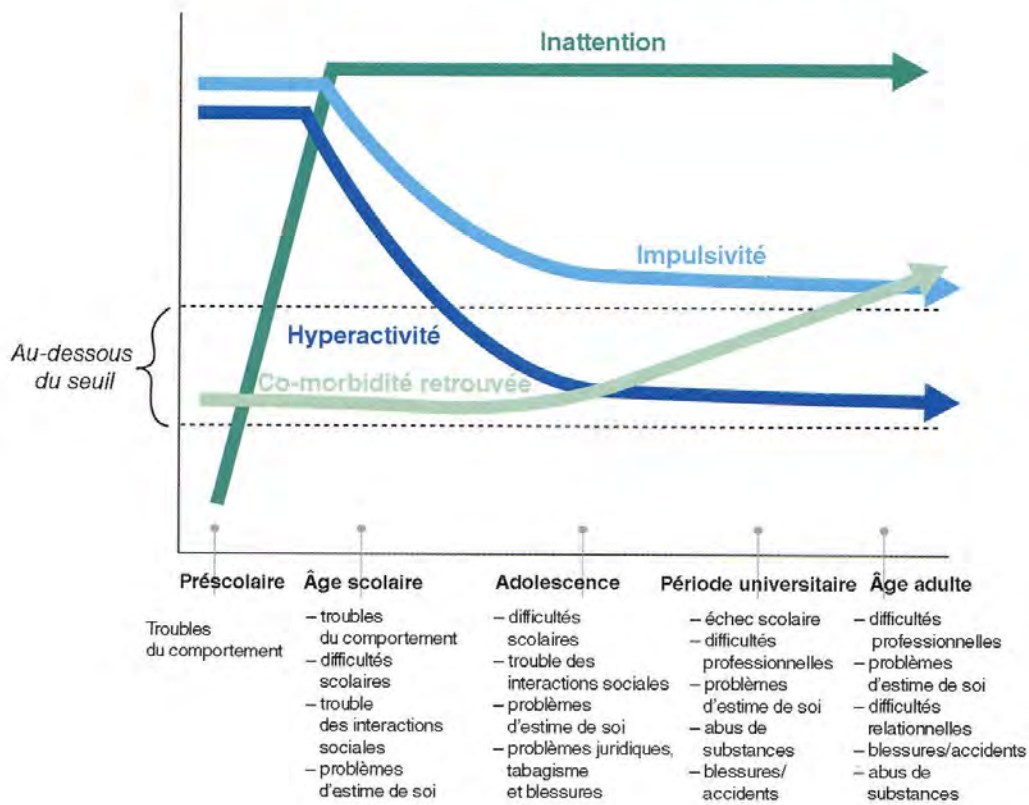
Les premiers signes peuvent apparaître vers l'âge d'un an avec un enfant très agité, un développement moteur plus rapide ou un retard dans l'apprentissage du langage, par rapport à d'autres enfants. Ces événements ne sont pas spécifiques, et les réelles manifestations apparaissent vers 3-4 ans, avec l'entrée à l'école maternelle. L'hyperactivité et l'impulsivité occasionnant les premiers conflits et incidents, sont les premiers symptômes de la triade retrouvés. Le déficit attentionnel apparaît avec l'entrée à l'école primaire, ou des efforts de concentration pour apprendre à lire ou à écrire sont demandés.

A partir de l'adolescence les symptômes régressent, mais ce sont surtout les conséquences de cette triade symptomatique qui posent problèmes. Des difficultés scolaires avec échec scolaire et redoublement sont fréquemment rencontrés. Il y a aussi des problèmes sociaux liés à la différence avec les adolescents du même âge ainsi que l'apparition des premières conduites à risque (abus de substance toxique, délinquance). Le lien entre TDAH et délinquance fait l'objet de nombreuses études, mais il semblerait que le TDAH ne soit pas un facteur de risque de délinquance, mais plutôt un facteur de risque de développer une personnalité antisociale, elle-même prédisposant à une délinquance ultérieure. (Bouvard, et al., 2006)

Le TDAH concernerait à l'âge adulte entre 1 et 5 % de la population et est associé à une prévalence de 80% de développer au moins une comorbidité psychiatrique durant la vie entière. (Adler, et al., 2009)

Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées sont les troubles de l'apprentissage (dyslexie, dysorthographe) et les troubles anxieux (troubles obsessionnels compulsifs) chez l'enfant, les troubles addictifs et les troubles de l'humeur type dépression et trouble bipolaire chez l'adulte.

Impact du développement sur le TDAH



Impact du développement sur le TDAH, Psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications pratiques.

6/Etiologies

6.1/Facteurs génétiques

De nombreuses études d'agrégation familiale, de jumeaux et d'adoption suggèrent que la composante génétique serait un facteur important en terme d'éthiopathogénicité du TDAH. L'héritabilité du TDAH est en effet estimée à 0,76 (héritabilité = donnée statistique correspondant à la part de la contribution des facteurs génétiques dans l'apparition d'un trait phénotypique dans une population donnée)

La fréquence du TDAH serait quatre à dix fois plus importante chez les parents au premier ou au deuxième degré d'un sujet TDAH que chez les parents d'un sujet témoin. (Biederman, et al., 1990)

De plus, lorsque le lien de parenté s'éloigne, la fréquence de TDAH diminue. (Faraone, et al., 1994)

Les gènes candidats seraient impliqués dans le système dopaminergique, notamment au niveau du transporteur de la dopamine DAT ou du récepteur D4. (Kluger, et al., 2002)

6.2/Facteurs environnementaux

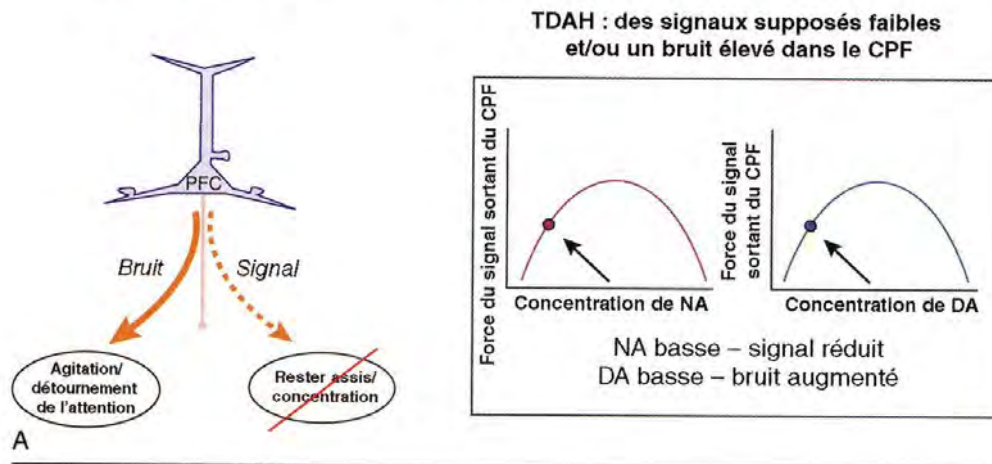
Selon plusieurs études, une exposition pendant la grossesse au tabac et à l'alcool, ainsi qu'une exposition chronique au plomb pendant l'enfance seraient corrélées à un risque plus important de développer un TDAH. (Yolton, et al., 2014)

6.3/Facteurs neuroanatomiques et neurochimiques

Les voies dopaminergiques et noradrénergiques, impliquées dans l'attention et la motricité seraient en hypofonctionnement chez les enfants atteints de TDAH.

Les concentrations de dopamine et de noradrénaline dans le cortex pré-frontal seraient trop basses, ce qui donnerait une faible puissance au signal efférent et induirait une réduction du signal et une augmentation du bruit de fond. Ce déséquilibre se traduirait cliniquement par une incapacité à se concentrer et un détournement de l'attention.

Importance des niveaux de NA et de DA dans le CPF dans le TDAH



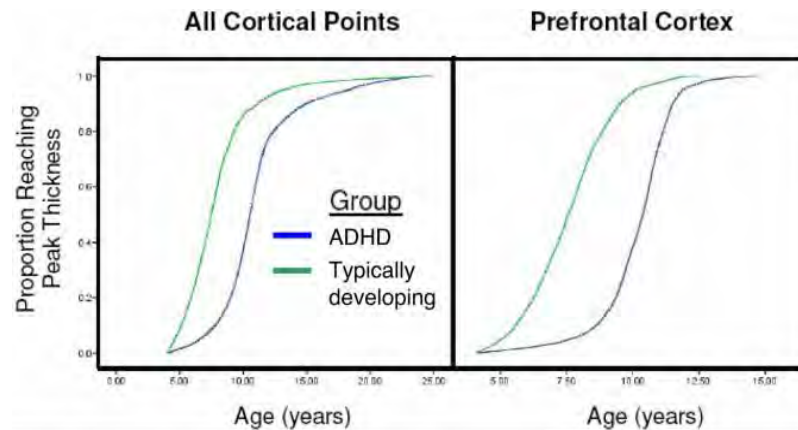
Importance des niveaux de noradrénaline et de dopamine dans le cortex pré-frontal dans le TDAH, Psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications pratiques.

Avec le développement des techniques d'imagerie cérébrale, et notamment l'IRM fonctionnelle, de nouvelles hypothèses apparaissent, afin de tenter de déterminer l'origine du TDAH. Le volume des structures cérébrales serait globalement significativement plus petit chez les enfants atteints de TDAH avec par exemple une diminution de 8% du volume du noyau caudé, constituant du striatum impliqué dans la transmission dopaminergique. (Qiu, et al., 2011)

Des différences fonctionnelles ont également été démontrées dans le sens d'une hypoactivité du cortex préfrontal ou du striatum chez les enfants TDAH par rapport aux enfants non atteints par ce trouble. Le cortex préfrontal est le siège de plusieurs fonctions cognitives et exécutives telles que l'organisation, la capacité à inhiber les actions ou l'attention. (Wilens, 2008)

Une équipe de chercheurs américain a démontré que les cerveaux, et notamment le cortex préfrontal, des enfants TDAH mûrent en moyenne trois ans plus tard que la normale. Pour cela, ils ont analysé et comparé l'épaisseur de 40 000 points du cerveau de 223 enfants TDAH et de 223 enfants de groupe contrôle.

Ces données sont cohérentes avec l'amélioration des symptômes du TDAH chez l'enfant avec le temps, mais ne permettent pas d'analyser la qualité des structures cérébrales et des transmissions neuronales. (Shaw, et al., 2007)



Analyse de l'épaisseur de différents points du cerveau en fonction de l'âge des enfants. Shaw P., Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation, 2007

De nombreuses études ont été et sont réalisées afin de tenter de déterminer des hypothèses d'anomalies structurelles et fonctionnelles cérébrales communes à tous les patients TDAH, dans le but de compléter et fiabiliser le diagnostic de TDAH.

6.4/Autres facteurs

L'environnement familial, la relation affective et comportementale avec les parents ou la famille contribuerait également au développement d'un comportement de type TDAH, dans le but par exemple de se faire remarquer et de devenir ou redevenir le centre de l'attention.

L'évolution de la société actuelle peut également jouer un rôle avec notamment l'augmentation du temps passé devant les écrans (télévision, ordinateurs, consoles de jeux). Les chercheurs sont à l'heure actuelle divisés sur la question.

Certains pensent que le TDAH induirait une augmentation du temps passé à jouer à des jeux vidéo ; le fait de réussir un niveau provoquerait un afflux de dopamine, stimulant le système de la récompense, diminué chez les enfants TDAH. D'autres chercheurs pensent qu'au contraire, le fait pour un enfant de passer plusieurs heures par jour devant un jeu vidéo, où le temps est bien souvent accéléré et les comportements des personnages exagérés et caricaturés, contribuerait à ce que l'enfant trouve la réalité plus « fade », moins stimulante.

7/Traitement et prise en charge

7.1 Prise en charge médicamenteuse

7.1.1 : Médicaments psychostimulants

Actuellement en France, seul le méthylphénidate, stimulant du système nerveux central, possède l'AMM dans la prise en charge du TDAH. Cependant, dans d'autres pays comme les Etats-Unis, d'autres psychostimulants peuvent être prescrits, comme la dextroamphétamine (seule dans la spécialité Dexedrine® ou associée à trois autres sels d'amphétamines dans l'Adderall®), ou la lisdexamfetamine (Vyvanse®). Ces sels d'amphétamines ont une efficacité similaire, voire légèrement meilleure sur les symptômes du TDAH ainsi qu'un profil d'effet indésirable semblable à celui du méthylphénidate. Cependant, ils auraient un plus grand potentiel d'addiction que le méthylphénidate. Aux Etats-Unis, où 87% des enfants diagnostiqués TDAH sont sous psychostimulant, les spécialités à base de sels d'amphétamines restent le traitement de choix puisqu'elles représentent 54% des médicaments prescrits dans le TDAH, contre 23% pour le méthylphénidate. Les psychostimulants sont donc la classe médicamenteuse la plus largement prescrite dans la prise en charge du TDAH. (Express scripts, 2014)

7.1.2 : Médicaments non stimulants

Parmi les médicaments non stimulants, on peut citer l'atomoxétine, (Strattera[®]) qui est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline commercialisé dans la plupart des pays mais plus en France. Ce médicament a fait son apparition sur le marché français en 2010, mais suite à un avis défavorable de la commission de la transparence quand à son inscription sur la liste des spécialités remboursable, ce médicament n'est plus commercialisé depuis 2012. En effet, il a été montré que l'efficacité de l'atomoxétine semblait inférieure à celle du méthylphénidate dans la prise en charge du TDAH et que cette molécule n'apportait aucun bénéfice par rapport au traitement de référence. De plus, ce médicament possède de nombreux effets indésirables, notamment de type psychiatrique (risque suicidaire, agressivité) et cardio-vasculaire. (Commission de la transparence, 2011)

D'autres médicaments comme les antidépresseurs tricycliques ou les IMAO ont montré des effets positifs sur les symptômes du TDAH. Cependant, leurs effets indésirables et interactions médicamenteuses bien connues sont un frein à leur prescription dans ce cas. Ils n'ont d'ailleurs aucune indication dans le traitement du TDAH.

7.2 Prise en charge non médicamenteuse

Les psychostimulants ont une efficacité reconnue sur les symptômes du TDAH, mais utilisés seuls, ils ne sont pas suffisants. Une approche comportementale est nécessaire dans tous les cas, et doit être la première mesure mise en place, avant même la prise de médicaments. En effet, dans certains cas, elle sera suffisante et évitera la prise de psychostimulants.

Les approches montrant une efficacité significative sur les symptômes du TDAH sont l'entraînement parental et l'intervention comportementale à l'école.

7.2.1 Entraînement parental

Le but de cet entraînement est de donner aux parents les clés nécessaires afin d'adopter une attitude adéquate face au comportement de leur enfant. Les techniques proposées doivent tenir compte du contexte social et environnemental de la famille. La plupart des spécialistes

recommandent des stratégies proactives, permettant aux parents d'agir plutôt que de réagir. On peut par exemple citer la règle des 4C dont le but est d'apprendre aux parents à :

- Compenser les déficits
- Clarifier les demandes
- Construire sur le positif
- Contrecarrer l'inacceptable

7.2.2 Intervention à l'école

Ces interventions à l'école se focalisent principalement sur 2 objectifs : la gestion du comportement en classe et les interventions scolaires.

La gestion du comportement en classe passe par des adaptations de l'environnement (place de l'élève dans la classe, limitation du nombre d'objets sur la table...) ainsi que des attitudes des enseignants (valoriser ou ignorer certains comportements...).

Les interventions scolaires incluent des modifications en terme de pédagogie, comme l'adaptation des plannings ou l'apprentissage de façon imagé et attrayant, dans le but d'améliorer les résultats scolaires.

La meilleure prise en charge du TDAH est donc avant tout une prise en charge comportementale, associée si besoin aux traitements psychostimulants.

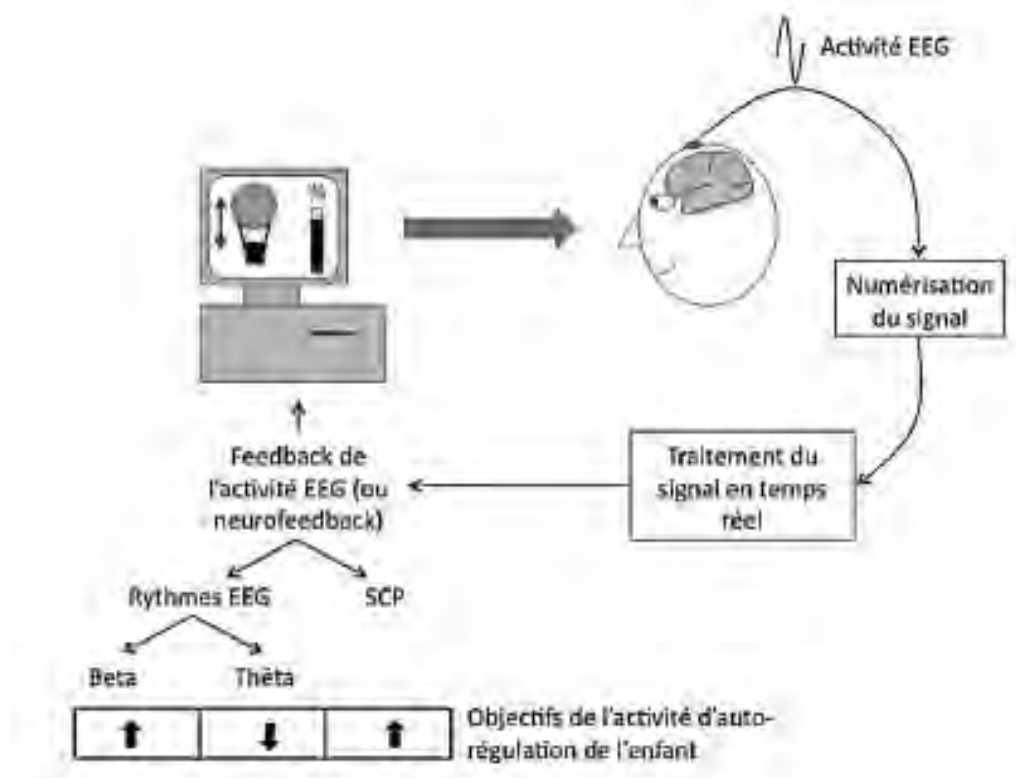
7.2.3 : Neurofeedback

Le neurofeedback est une technique utilisée depuis la fin des années 1970 dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire du TDAH. Le but de cette technique est d'apprendre au sujet à autoréguler une fonction physiologique, qui n'est normalement pas perçue consciemment. Deux types de protocoles ont alors été créés à partir de mesures électroencéphalographiques. Le premier protocole mesure les rythmes EEG, et notamment les ondes bêta et thêta, qui sont respectivement diminuées et augmentées chez les patients TDAH. Le second protocole mesure des potentiels évoqués lents ou SCP, qui sont associés à la préparation d'une activité motrice ou cognitive.

Ces activités cérébrales sont alors traitées en temps réel par un ordinateur qui renvoie le signal, sous forme visuelle ou auditive au patient (feedback), qui peut alors corriger son activité physiologique. Par exemple, l'enfant est assis devant un ordinateur et observe une représentation de son activité cérébrale, une montgolfière qui monte ou une jauge de points. S'il module son activité dans la bonne direction, il fait monter la montgolfière ou gagne des points, ce qui induit un effet de renforcement positif et l'incite à continuer dans cette direction

Le neurofeedback permet donc à l'enfant de contrôler certains paramètres de son activité cérébrale dans le but de mieux réguler son comportement dans la vie de tous les jours. (Micoulaud-Franchi, et al., 2011)

En terme d'efficacité, il est admis que le neurofeedback peut avoir de bons résultats sur les 3 symptômes principaux du TDAH, mais avec une préférence pour l'inattention et l'impulsivité. Cette technique doit être menée par des spécialistes du neurofeedback et s'inscrit dans une prise en charge multimodale du TDAH. (Arns, et al., 2009)



Principe du neurofeedback dans le TDAH, d'après J A Micoulaud-Franchi, 2011

Partie 2 : Le méthylphénidate

1/Historique et commercialisation

L'utilisation des stimulants a débutée au 19^e siècle avec la découverte des effets psychoactifs de la cocaïne. Un siècle plus tard, et après l'isolement de l'éphédrine à partir d'une plante, utilisée pour ses propriétés bronchodilatatrices, des recherches furent entreprises afin de réduire le coût de production de l'éphédrine et les premières amphétamines (de structure proche de celle de l'éphédrine) furent synthétisées. Les chercheurs de l'époque se rendirent compte que ce groupe de molécules, en plus des effets bronchodilatateurs, possédait des effets psychostimulants, anorexigènes et euphorisants. Le méthylphénidate a été synthétisé pour la première fois en 1944 et commercialisé en 1955 aux Etats-Unis par le laboratoire Ciba-Geigy sous le nom de Ritalin®. Il était indiqué dans le traitement de la fatigue chronique et léthargique, des états dépressifs, des psychoses associées à la dépression, des démences séniles ainsi que dans la narcolepsie. (Morton, et al., 2000)

Il a ensuite été utilisé dans les années 1960 pour contrer les symptômes induits par un surdosage de barbiturique, puis dans le TDAH. (Challman, et al., 2000)

En France, le méthylphénidate est commercialisé depuis 1996 dans la prise en charge du trouble de déficit de l'attention/hyperactivité.

Les spécialités disponibles en France se différencient suivant la cinétique de libération du méthylphénidate. Il y a en effet des formes à libération immédiate, et des formes à libération prolongée.

A noter : toutes les substances actives commercialisées en France sont sous forme méthylphénidate chlorhydrate.

| | Nom commercial | Dosage | Laboratoire | Date d'AMM |
|------------------------------|--|------------------|-----------------------|------------|
| Forme à libération immédiate | Ritaline® comprimé | 10mg | Novartis | 1995 |
| Forme à libération prolongée | Ritaline® LP, gélule | 10, 20, 30, 40mg | Novartis | 2003, 2011 |
| | Concerta®, comprimé | 18, 36, 54mg | Janssen-Cilag | 2003 |
| | Quasym® LP, gélule à libération modifiée | 10, 20, 30mg | Shire pharmaceuticals | 2006 |

Une dernière spécialité contenant du méthylphénidate, Medikinet®, a obtenu l'AMM en 2011 mais n'est à ce jour toujours pas commercialisée en France.

2/Données générales sur le méthylphénidate en France

2.1 Indication

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

Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-V ou les recommandations de la CIM-10.

Le traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH, et ne doit être envisagé qu'après échec des mesures non médicamenteuses, et suite à une évaluation rigoureuse de la sévérité et de la chronicité des symptômes, ainsi que de leur impact sur la qualité de vie de l'enfant.

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

2.2 Conditions de prescription et de délivrance

Ce médicament est soumis à plusieurs règles de prescription et de délivrance :

- Médicament à prescription initiale hospitalière, avec renouvellement possible par tout médecin.
- Lors d'un renouvellement, le méthylphénidate ne peut être délivré par le pharmacien que sur présentation simultanée de l'ordonnance de renouvellement et de l'original de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an.
- Médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie, et aux centres du sommeil
- Durée maximale de prescription 1 an
- En raison d'un risque de mésusage ou d'un usage détourné ou abusif, le médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien chargé de la délivrance

Le méthylphénidate est inscrit sur la liste des stupéfiants. En conséquence,

- La prescription est limitée à 28 jours et doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée.
- La posologie, la durée du 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 du traitement restant à courir.
- Une copie de chaque ordonnance doit être archivée par le pharmacien pendant 3 ans.

2.3 Contre-indications

Le méthylphénidate est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité connue au méthylphénidate ou à l'un des excipients
- Glaucome
- Phéochromocytome
- En cas de traitement par les inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant au minimum 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO, en raison du risque de survenue de poussée hypertensive
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale ou troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline)
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère (de type I) (et mal contrôlé)
- 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 (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral

2.4 Posologie

Dans le cadre du traitement du TDAH, la posologie du méthylphénidate doit être adaptée individuellement en fonction de la réponse clinique, sans dépasser 1 mg/kg par jour ou 60mg par jour. L'efficacité du méthylphénidate a été démontrée à partir de 0.3mg/kg par jour.

Certains spécialistes recommandent d'arrêter le traitement le week-end et pendant les vacances scolaires, mais désormais, cette pratique est remise en cause. En effet, un enfant atteint de TDAH ne souffre pas de ses symptômes uniquement à l'école et le traitement est également bénéfique dans les activités extra-scolaires et les relations sociales et familiales. De plus, certains enfants souffrent de céphalées le lundi matin, lors de la reprise du traitement s'il y a eu arrêt le week-end. Le médecin décidera donc, en fonction de la prédominance des symptômes et de la tolérance du médicament, s'il est nécessaire de continuer le traitement le week-end ou pas.

Le traitement doit être interrompu au moins une fois par an, de préférence lors des vacances scolaires afin de réévaluer la nécessité du méthylphénidate.

La durée moyenne du traitement est de 3 à 5 ans et doit être de préférence définie, en raison du manque d'études sur les effets à long terme.

En cas d'absence d'amélioration après 1 mois de traitement, celui-ci doit être interrompu.

2.5 Formes disponibles

Le méthylphénidate est commercialisé sous forme à libération immédiate ou à libération prolongée. Le traitement doit être initié avec la forme méthylphénidate 10mg à libération immédiate, à raison de 10mg par jour, fractionnés en 2 prises, puis la posologie peut être augmentée de 10mg par semaine jusqu'à obtention de la posologie optimale. Il sera alors possible de passer à la forme à libération prolongée.

La forme à libération immédiate est disponible au dosage de 10mg, et assure une efficacité pendant 3 à 8 heures. Il est en général nécessaire de prendre 2 à 3 comprimés par jour, en moyenne toutes les 4 heures.

L'intérêt de la forme LP est qu'elle permet de ne prendre qu'un comprimé par jour, le matin.

La Ritaline® LP agit pendant environ 8 heures car elle mime la double prise à 4 heures d'intervalle de la forme à libération immédiate. Cependant, il peut être nécessaire de

reprendre un comprimé de Ritaline® à libération immédiate vers 16h, afin de couvrir la fin de la journée et notamment le moment des devoirs à la maison.

Le méthylphénidate sous forme Concerta® LP a une durée d'action d'environ 12 heures car il est formulé au moyen d'une pompe osmotique contenu dans le comprimé et permettant une libération prolongée de principe actif.

3/Mise en place d'un traitement par méthylphénidate

3.1 Interrogatoire et examens médicaux

Avant la mise en place d'un traitement par méthylphénidate, une recherche rigoureuse d'antécédents personnels et familiaux sur les plans cardiaques et psychiatriques est nécessaire. Une anamnèse complète devra rechercher les traitements concomitants, les troubles actuels ou antérieurs psychiatriques, ainsi que les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque.

La fréquence cardiaque, la tension artérielle ainsi que le poids et la taille du patient devront en outre être mesurés.

3.2 Surveillance en cours de traitement

3.2.1 Sur le plan cardiovasculaire

La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être enregistrées sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique et au minimum tous les 6 mois.

En cas d'augmentation d'un de ces deux paramètres, la prudence est de mise notamment en cas de pathologie cardiaque sous-jacente car il existe un risque de décompensation cardiaque.

3.2.2 Sur le plan psychiatrique

La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques (agressivité, anxiété, tics moteurs ou verbaux, dépression, troubles bipolaires, tendances suicidaires...) doivent être surveillées à chaque ajustement de posologie ou au minimum tous les 6 mois. L'arrêt du traitement doit alors être envisagé, à moins que les bénéfices attendus par le traitement ne soient supérieurs aux risques chez le patient.

3.2.3 Autres

La croissance doit être surveillée en terme de poids, de taille et d'appétit, au minimum tous les 6 mois. Une courbe de croissance doit être tenue à jour.

En cas d'antécédents de convulsions, d'épilepsie ou d'anomalies de l'EEG, la surveillance doit être accrue car le méthylphénidate peut abaisser le seuil épileptogène.

3.3/Efficacité

3.3.1 Etude MTA

Le méthylphénidate est le seul médicament indiqué dans le TDAH.

L'étude multimodale MTA (Multimodal Treatment study for ADHD) réalisée par le NIMH (National Institute of Mental Health) est la principale étude portant sur l'efficacité du méthylphénidate. Il s'agit d'une étude menée en double aveugle, portant sur 579 enfants atteints de TDAH, âgés de 7 à 10 ans, randomisés en 4 groupes :

- Traitement par méthylphénidate seul
- Suivi d'une thérapie comportementale
- Association du méthylphénidate et de la thérapie comportementale
- Groupe contrôle.

A 14 mois, une diminution des symptômes de TDAH a été observée dans les 4 groupes. Cependant, le traitement par méthylphénidate associé ou non à une thérapie comportementale a été plus efficace que la thérapie seule, puisque 68% des enfants ont été répondeurs dans le groupe combiné, 56% dans le groupe méthylphénidate seul, contre 34% dans le groupe thérapie comportementale seule et 25% dans le groupe contrôle.

Aucune différence significative en terme d'efficacité n'est à noter entre le groupe méthylphénidate seul et le groupe ayant reçu le traitement combiné.

Le méthylphénidate améliore également les symptômes associés tels que l'agressivité, le comportement social et familial ou l'anxiété.

Les enfants inclus dans l'étude MTA ont été suivis pendant plusieurs années et une comparaison de ces groupes a été effectuée au bout de 24 mois, 36 mois et 8 ans. A 24 mois, le bénéfice thérapeutique des 2 groupes ayant pris du méthylphénidate est supérieur à celui des autres groupes. Cependant, à partir de 36 mois, il n'y a plus de différence entre les 4 groupes et ceux-ci sont tous améliorés par rapport à l'évaluation initiale. A long terme, les différences d'évolution de symptômes entre plusieurs enfants dépendent plus des diversités sociales, familiales et environnementales que de la thérapeutique initiale. (MTA cooperative group, 1999), (MTA cooperative group, 2004), (Swanson, et al., 2007), (Molina, et al., 2009)

3.3.2 Meta-analyse NICE

Cette méta-analyse a passé en revue les données comparant le méthylphénidate à un placebo, ainsi que celles comparant l'efficacité du méthylphénidate seul à un traitement combiné (méthylphénidate + prise en charge psychosociale).

Tout comme l'étude MTA, le méthylphénidate a montré une efficacité par rapport au placebo dans la diminution des symptômes du TDAH et les troubles du comportement et l'efficacité du traitement combiné et du méthylphénidate seul a été jugée comparable. (Health, 2009)

Le méthylphénidate est donc bien efficace dans la prise en charge du TDAH mais l'environnement et les autres approches thérapeutiques telles que les thérapies

comportementales sont fondamentales afin d'obtenir une prise en charge efficace et globale de l'enfant atteint de TDAH.

4/ Effets indésirables et pharmacovigilance

4.1 Principaux effets indésirables

D'après le RCP, les effets indésirables de type insomnie, céphalées et nervosité sont très fréquemment rencontrés et apparaissent avec une fréquence $> 1/10$.

D'autres effets indésirables peuvent survenir fréquemment, avec une fréquence comprise entre $1/100$ et $1/10$:

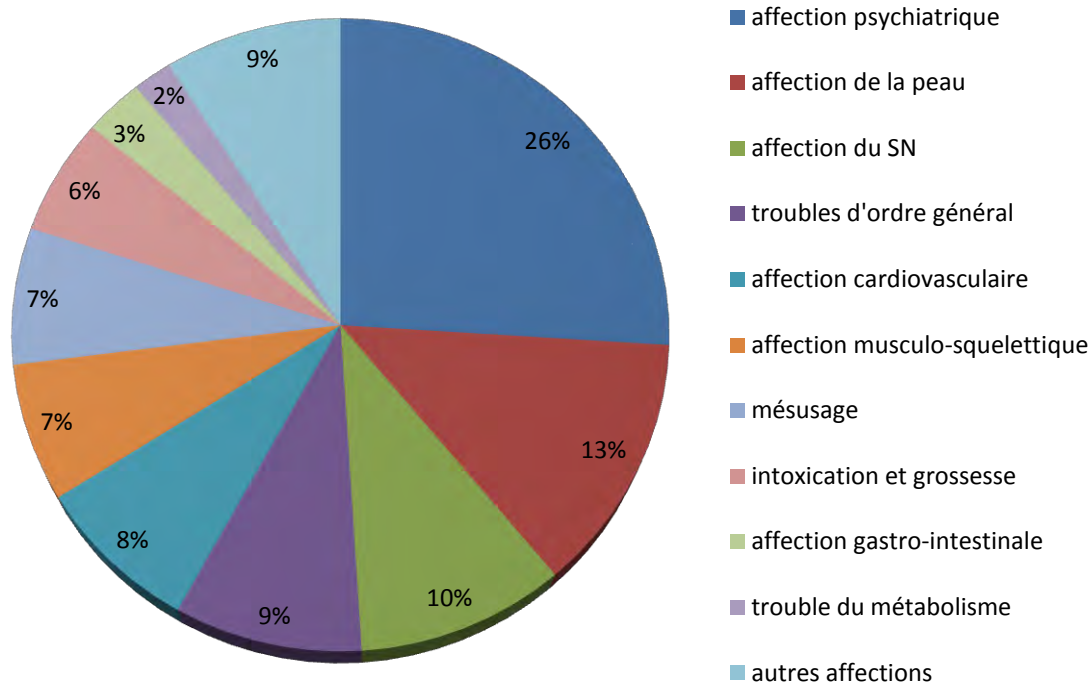
- Affection psychiatrique : labilité émotionnelle, agressivité, agitation, anxiété, dépression
- Trouble du métabolisme : anorexie, diminution de l'appétit, diminution de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé.
- Affection du système nerveux : vertige, dyskinésie, somnolence
- Affection cardiovasculaire : arythmie, tachycardie, palpitation, hypertension
- Affection de la peau : alopécie, prurit, rash, urticaire
- Autres : arthralgie, diarrhées, vomissements, toux...

Plus rarement, la prise de méthylphénidate peut être associée à des événements indésirables graves, de type angine de poitrine, arrêt cardiaque, comportement suicidaire ou troubles cérébrovasculaires.

4.2 Données de pharmacovigilance

Depuis sa commercialisation en 1995 et jusqu'au 31 décembre 2011, 813 notifications d'effets indésirables liés au méthylphénidate ont été enregistrées en France.

**Pourcentage d'effets indésirables sous méthylphénidate en France
depuis sa commercialisation jusqu'au 31 décembre 2011**



Source : BNPV française et base de pharmacovigilance des laboratoires commercialisant du méthylphénidate.

On constate que les affections neuropsychiatriques sont les plus nombreuses puisqu'elles représentent 36% des déclarations de pharmacovigilance. Il s'agit principalement de troubles du comportement avec notamment des épisodes d'agressivité. Les affections de la peau et des tissus sous-cutanés arrivent en seconde place des évènements indésirables les plus fréquemment déclarés. Les affections cardiovasculaires représentent 8% des effets indésirables décrits et comprennent des évènements graves de type trouble du rythme cardiaque ou pathologies ischémiques.

Les troubles d'ordre général regroupent les anorexies, les hyperthermies et les inefficacités de traitement, tandis que les affections musculo-squelettiques comprennent les retard de croissance, les arthralgies et les crampes.

Il est important de noter que ce profil d'effet indésirable est similaire pour toutes les formes de méthylphénidate commercialisé, formes LP ou non.

Ces effets indésirables rapportés après commercialisation correspondent au profil de sécurité attendu du méthylphénidate et ne mettent pas en évidence de nouvelles alertes.

Ces déclarations à la pharmacovigilance permettent de mettre à jour les RCP des différentes formes du méthylphénidate et d'informer les patients et les professionnels de santé sur les risques inhérents à la prise de méthylphénidate, dans le but de favoriser le bon usage du médicament.

4.3 Effets à long terme

Bien que le méthylphénidate soit une molécule connue depuis plusieurs décennies, un manque d'études concernant les effets à long terme est à noter.

Les études publiées jusqu'à présent présentent de trop nombreux biais pour être interprétées de façon significative (durée de traitement trop courte, nombreux perdus de vue...).

Une étude récente réalisée sur des détenus adultes, diagnostiqués TDAH selon les critères DSMIV et suivis pendant 52 semaines, a confirmée une augmentation de la fréquence cardiaque (+13.2/minutes) et de la pression artérielle (+21,5mmHg en systolique et +11mmHg en diastolique). Cette étude n'est cependant pas suffisante pour conclure sur les risques potentiels de l'utilisation de méthylphénidate au long cours. (Ginsberg, et al., 2012)

A la suite de la réévaluation de la balance bénéfice risque de l'EMA en 2009, une étude observationnelle baptisée ADDUCE (Attention Deficit Hyperactivity Drug Use Chronic Effects) a été mise en place au niveau européen. Cette étude ayant pour objectif d'évaluer les effets indésirables du méthylphénidate, est actuellement en cours.

4.4 Dépendance

De par le fait que le méthylphénidate soit un dérivé des amphétamines, la question de la dépendance à ce médicament est à envisager. Le phénomène de dépendance est lié au système dopaminergique qui, par le biais du circuit de la récompense, induit un renforcement positif lors de la prise d'une substance psychoactive, ce qui conduit à un comportement addictif. C'est le cas par exemple des amphétamines, qui agissent en augmentant la synthèse de dopamine, tandis que le méthylphénidate augmente la libération de dopamine mais pas la quantité produite.

De plus, l'effet de renforcement positif est dépendant de l'intervalle de temps entre la prise de la substance et les effets perçus par le cerveau, ce qui dépend donc de la voie d'administration. Concernant le méthylphénidate, c'est la vitesse de blocage de DAT, plus que le temps de blocage qui est associé aux effets de dépendance. Or, les effets obtenus suivant la prise de méthylphénidate par voie orale sont trop lent pour déclencher un phénomène d'addiction.

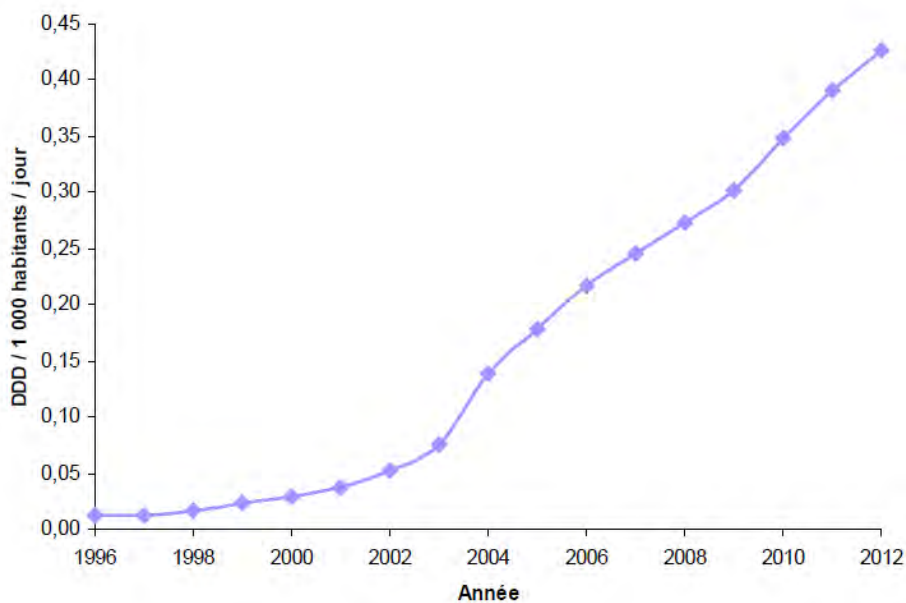
Ce sont ces 2 principaux points, ainsi que le recul sur l'utilisation à long terme qui permettent de dire que le méthylphénidate, pris en conformité avec les indications de l'AMM, possède un très faible potentiel de dépendance.

Partie 3 : Dangers potentiels et polémiques autour du méthylphénidate

1/Données d'utilisation

1.1 Evolution de la consommation de méthylphénidate.

1.1.1 Données de vente en France de 1996-2012



Nombre de DDD pour 1000 habitants par jour, Méthylphénidate, données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France, ANSM, 2013. La DDD (Defined Daily Dose) est une unité de mesure technique déterminée par l'OMS à des fins statistiques, permettant ici de présenter les ventes de méthylphénidate en France.

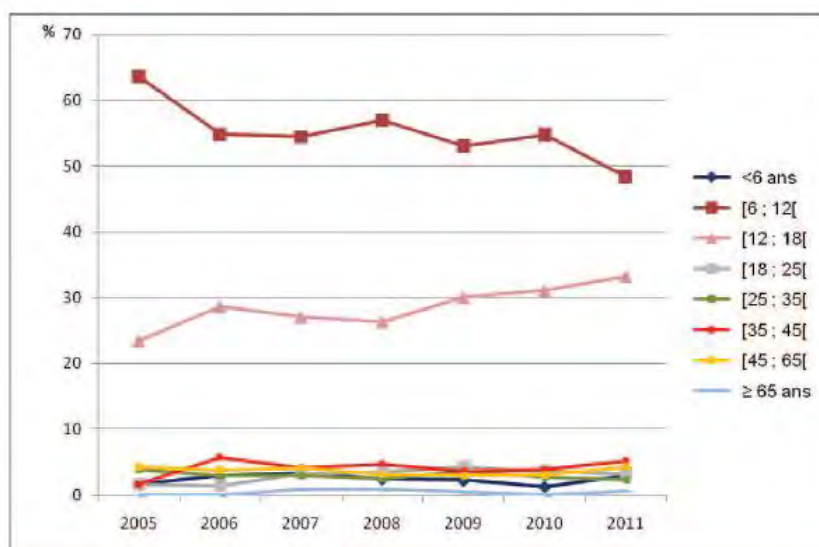
On constate en France, une forte augmentation des ventes depuis 2004, année qui coïncide avec la mise sur le marché de spécialités à libération prolongée, ayant probablement

entraînée une sensibilisation des prescripteurs à la prise en charge du TDAH, ainsi qu'avec la parution d'articles et de nouvelles données, notamment sur la balance bénéfice/risque favorable du méthylphénidate. Le nombre de boîtes vendues est passé de 26 000 lors de la première année de commercialisation du méthylphénidate en France, à 220 000 en 2005, puis à 494 000 en 2012. (ANSM, 2013)

Malgré cette très forte augmentation, il faut noter qu'en France, le nombre de patient traités par méthylphénidate reste toujours bien inférieur au nombre estimé d'enfants atteints de TDAH (entre 190 000 et 480 000 soit une prévalence de 2 à 7%).

1.1.2 Données de l'assurance maladie entre 2005 et 2011

L'assurance maladie permet d'obtenir un échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) qui est un échantillon au 1/97^e des bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie, et correspond à environ 500 000 personnes. Après extrapolation à la population générale française, le nombre de patients ayant eu au moins une délivrance de méthylphénidate dans l'année est passé de 24586 en 2005 à 42023 en 2011, soit une augmentation de près de 10% par an depuis 2005.



Répartition des utilisateurs prévalents de méthylphénidate par catégories d'âge entre 2005 et 2011 en France, Mise à jour données de pharmacovigilance Méthylphénidate, CRPV de Reims, Comité technique du 9 octobre 2012.

D'après ce graphique, on constate que près de 80% des utilisateurs de méthylphénidate sont âgés de 6 à 18 ans, ce qui correspond aux indications de l'AMM. Cependant, 2 à 3% des patients ont moins de 6 ans, et on constate une augmentation constante des patients âgés de plus de 18 ans, et notamment de la classe des 35-45ans.

Ces chiffres peuvent de plus être sous-estimés car les étudiants ne sont pas pris en compte dans les données de l'EGB, alors qu'ils peuvent représenter une classe potentiellement consommatrice de méthylphénidate, notamment dans un but récréatif ou de renforcement des capacités intellectuelles.

1.2 Méconnaissance et surprescription

Une étude menée par le CHU de Nantes sur l'évaluation des prescriptions de méthylphénidate dans le service de pédopsychiatrie a montré que dans 70% des cas, au moins un des critères de non respect des recommandations était présent dans les prescriptions. Ces critères de non respect sont présentés dans le tableau ci-dessous.

| Non respect des recommandations de prescription du méthylphénidate | Fréquence en % |
|--|-----------------------|
| Traitement continu (sans arrêt pendant le week-end ou les vacances scolaires) | 52% |
| Dose supérieure à 1mg/kg/jour ou 60mg/jour | 41% |
| Diagnostic incertain de TDAH | 32% |
| Durée de traitement supérieure à 5 ans | 21% |
| Traitement débuté avant l'âge de 6 ans | 17% |

Le critère concernant le traitement continu est à relativiser vu que l'arrêt du traitement le week-end et les vacances scolaires est remis en cause par de plus en plus de spécialistes, étant donné que les symptômes ne se limitent pas aux périodes scolaires et que le bénéfice du méthylphénidate est aussi avéré au sein des relations familiales et lors des activités de loisir.

Les autres critères, posologie supérieure aux recommandations de l'AMM, diagnostic incertain, durée de traitement supérieur à 5 ans et traitement débuté avant l'âge de 6 ans, démontrent bien que ce médicament est souvent prescrit de manière abusive, et de façon non conforme aux recommandations en vigueur. Cette étude ne révèle pas si ces chiffres sont liés à une méconnaissance des recommandations ou si ces prescriptions sont réalisées en toute connaissance de cause. (Chéron-Blümel, et al., 2014)

Les données de l'assurance maladie, basées entre 2005 et 2011, révèlent en outre qu'au moins 10% des prescriptions initiales de méthylphénidate sont effectuées par des médecins généralistes exerçant en libéral, ce qui est hors-AMM vu que seul le renouvellement leur est possible. Ceci indique donc une méconnaissance des prescripteurs et des pharmaciens des conditions de prescription de ce produit, conditions que l'ANSM a rappelé en 2012 aux professionnels de santé.

De plus, dans la société actuelle et sachant que des traitements médicamenteux existent, certains parents peuvent insister auprès des médecins afin d'avoir accès à cette solution de « facilité », plutôt que d'envisager des thérapies comportementales et des aménagements du mode de vie.

La combinaison de ces facteurs, notamment la méconnaissance des règles de prescription et la pression que peuvent exercer certains parents, peut expliquer la forte augmentation de consommation de méthylphénidate depuis une dizaine d'années.

2/Mésusage et détournement d'usage

En raison de sa structure chimique proche des amphétamines et de son effet psychostimulant, le méthylphénidate fait l'objet de nombreux détournement d'usage.

Une augmentation de 167% des cas de mésusage de méthylphénidate a été retrouvée en France entre 2005 et 2009, d'après la base de données de l'OMS de pharmacovigilance, Vigibase[®]. (Micallef, et al., 2012)

2.1 Etudiants

Une étude française menée sur 206 étudiants en médecine ou en pharmacie en 2014 a identifié une prévalence de 5,8% de consommation de « smart drugs », substances nootropiques telles que le méthylphénidate, les amphétamines ou le piracétam. Parmi ces « smart drugs », le méthylphénidate est la substance la plus utilisée puisqu'elle l'est dans environ 1 cas sur 2. Les raisons évoquées, à la prise de ces substances par ces étudiants, sont l'amélioration des performances scolaires, de la vigilance et de la concentration, notamment lors des révisions pour les concours de première année. (Micoulaud-Franchi, et al., 2014)

Cependant, une méta-analyse de 2013 analysant l'utilisation de méthylphénidate chez les étudiants en médecine, a conclu que la consommation de méthylphénidate ne semblait pas améliorer les capacités de mémorisation ou d'apprentissage comme le laisserait penser des croyances sans fondement. (Finger, et al., 2013)

2.2 Perte de poids

Un des effets indésirables du méthylphénidate est une diminution de l'appétit avec bien souvent comme conséquence une perte de poids. Cette perte de poids peut être une motivation pour utiliser du méthylphénidate de façon détournée.

Une étude américaine portant sur plus de 700 étudiants et examinant spécifiquement les comportements à visée amaigrissante a reporté que 4% des étudiants avait déjà utilisé un médicament stimulant (méthylphénidate, dextroamphétamine) dans le but de perdre du poids. (Jeffers, et al., 2014)

2.3 Polyconsommateurs de drogues

Une étude menée en région PACA sur des sujets suivis par des CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou des CAARD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues) a tenté de qualifier la consommation de méthylphénidate dans ces populations. Environ 2% des patients suivis par ces centres consommeraient de façon régulière ou occasionnelle du

méthylphénidate, dans le cadre de polyconsommation de drogue (cocaïne majoritairement). Le principal motif de consommation est lié aux propriétés psychostimulantes, afin de pallier à l'absence de cocaïne et pour les effets ressentis similaires à ceux des amphétamines. Le méthylphénidate pourrait être considéré comme la « cocaïne du pauvre » puis qu'il peut être obtenu « gratuitement » sur prescription médicale. Pour se fournir, les consommateurs abusifs de méthylphénidate ont recours le plus souvent au deal dans la rue, mais également aux prescriptions médicales, qu'elles soient falsifiées ou non, ou rédigées par plusieurs prescripteurs. Le prix moyen dans la rue d'un comprimé se négocierait entre 3 et 10 euros, contre 60 euros en moyenne pour un gramme de cocaïne. (HAS, 2010), (CEIP, 2012)

2.4 Analyse de la CNSP

Cette étude a été une des bases d'un état des lieux mené en 2011 par la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes, portant sur les cas d'abus, de dépendance et de mésusage du méthylphénidate.

Cet état des lieux a soulevé plusieurs points, notamment une augmentation quatre fois supérieure des cas d'usage détourné entre 2000-2006 et 2006-2011, une augmentation des doses utilisées, ainsi qu'un détournement des voies d'administration (injection et « sniff » dans 20% des cas). Les raisons de ce détournement d'utilisation seraient, pour les plus jeunes dans un but de stimulation des performances intellectuelles, à visée amaigrissante, ou dans un but de substitution à la cocaïne.

De ce fait, la CNSP a recommandé la diffusion par les laboratoires, à destination des familles et des professionnels de santé, d'une mise au point concernant la prescription, la délivrance et les effets indésirables du méthylphénidate. Elle a également recommandée la poursuite du suivi national de pharmacovigilance mis en place par l'AFSSAPS en 2006, ainsi que la mise en place d'un suivi des dérives d'utilisation du méthylphénidate.

Il est donc important que les médecins et les pharmaciens soient sensibilisés au risque de mésusage que peut entraîner le méthylphénidate, en tentant de repérer les individus

susceptibles d'utiliser ce médicament à des fins autres que celles prévues par les indications de l'AMM. (HAS, 2012)

3/Politiques successives visant à renforcer la réglementation sur le méthylphénidate

Afin de limiter le risque de mésusage, d'usage détourné ou d'abus, et de favoriser le bon usage, le méthylphénidate fait partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1^{er} avril 2008 pris en application de l'article 162-4-2 du code de la sécurité sociale. En conséquence, le médecin doit indiquer sur l'ordonnance le nom du pharmacien désigné par le patient qui sera chargé de délivrer le méthylphénidate, afin de prétendre à une prise en charge par l'assurance maladie.

En 2006, l'AFSSAPS a mis en place un suivi national de pharmacovigilance au vu des risques cardiovasculaires, neuropsychiatriques et des possibles effets sur la croissance staturo-pondérale. Ce suivi a depuis été maintenu par l'ANSM. L'ANSM a également mis en place un suivi national d'addictovigilance.

Plus largement, au niveau européen, l'EMA a déclenché une réévaluation du profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate. En 2009, l'EMA a conclu que la balance bénéfice/risque était positive, mais elle préconise la mise en place d'autres mesures incluant :

- La demande d'études complémentaires concernant d'éventuels effets cardiovasculaires, psychiatriques, et carcinogènes à long terme, ainsi qu'une étude relative au risque suicidaire sous méthylphénidate.
- la création d'un plan de gestion des risques européen commun à toutes les spécialités contenant du méthylphénidate, avec mise en place d'une étude d'utilisation européenne
- une mise à jour et une harmonisation des RCP des spécialités contenant du méthylphénidate.

En mars 2015, le gouvernement canadien a décidé d'inclure dans l'information posologique du méthylphénidate et de tous les médicaments psychostimulants indiqués dans le TDAH, des mises en garde plus strictes sur les risques de pensées et de comportements suicidaires.

Des efforts et des recherches sont donc entrepris au niveau mondial afin de mieux cerner les dangers potentiels inhérents à la prise de méthylphénidate, notamment chez l'enfant.

Partie 4 : Pharmacologie et mécanisme d'action du méthylphénidate

1/Rappel sur les transmissions dopaminergiques / adrénergiques

(Faure, et al., 2014) (Lullmann, et al., 2010)

1.1 Métabolisme

La dopamine et la noradrénaline sont des catécholamines retrouvées dans les neurones sous forme libre ou stockées dans des vésicules via un transporteur actif (VMAT-1 et 2). La dopamine est le précurseur de la noradrénaline, suite à l'action de la dopamine bêta hydroxylase, qui peut elle-même être méthylée en adrénaline. Ces catécholamines sont ensuite libérées par exocytose dans la fente synaptique, sous l'effet d'une stimulation nerveuse. Elles sont alors recaptées à 80% dans la fente synaptique via les transporteurs DAT et NET, respectivement pour la dopamine et la noradrénaline. Ces transporteurs sont situés sur le neurone pré-synaptique. Elles peuvent également être dégradées par une monoamine oxydase (préférentiellement de type B) au niveau intracellulaire, et par la catéchol-O-méthyltransférase dans la fente synaptique.

1.2 Localisation

Il existe 3 voies dopaminergiques principales au niveau central :

- Voie nigrostriée : située dans le locus niger (substance noire) et le striatum (noyau caudé et putamen) et jouant un rôle majeur dans le contrôle de la motricité automatique.

- Voie mésolimbique et mésocorticale : ces 2 voies se projettent au niveau du système limbique, et du cortex préfrontal qui contrôle les émotions, le comportement lié à l'émotivité ainsi que certaines fonctions mentales telles que le plaisir, la motivation ou la récompense.
- Voie tubéro-infundibulaire : située au niveau hypothalamo-hypophysaire et jouant un rôle dans la sécrétion de prolactine.

La noradrénaline est le médiateur principal du système nerveux sympathique. Elle est responsable en périphérie du tonus sympathique, qui induit de façon générale une augmentation de l'activité de l'organisme. Au niveau central, les voies noradrénergiques naissent dans le locus coeruleus et se distribuent dans le cortex cérébral, la substance réticulée, le système limbique ou le cortex cérébelleux. Ces voies sont ainsi impliquées dans la régulation du cycle veille-sommeil, les émotions, la vigilance ou le système d'apprentissage.

1.3 Récepteurs et effets physiologiques

La dopamine peut se fixer sur 2 types de récepteurs dopaminergiques : les récepteurs de type D1 et ceux de type D2.

- Le groupe des récepteurs de type D1 : il s'agit des récepteurs D1 et D5, préférentiellement post synaptique, couplés à une protéine Gs (stimulation de l'adénylate cyclase) et situés au niveau central dans le striatum, le noyau acumbens et le cortex, ainsi qu'au niveau des reins, du tractus digestif et des artères en périphérie.
- Le groupe des récepteurs D2 : il s'agit des récepteurs D2, D3 et D4, pré ou post synaptiques, couplés à une protéine Gi (inhibition de l'adénylate cyclase). Ils sont situés au niveau central dans le noyau acumbens, le cortex cérébral ou le striatum, ainsi que dans le rein, l'area postrema (centre du vomissement) ou le coeur au niveau périphérique.

La noradrénaline peut se fixer sur 2 types de récepteurs : les récepteurs alpha (α) et les récepteurs bêta (β).

- Le groupe des récepteurs α : il s'agit des récepteurs α_1 situés en post-synaptique et responsables lorsqu'ils sont stimulés d'une vasoconstriction ainsi que de la contraction des muscles lisses (sphincter urinaire, muscles digestifs et respiratoires...). Il y a également des récepteurs α_2 situés en pré-synaptique et responsable d'une inhibition de la libération de catécholamines, et d'une contraction musculaire lorsqu'ils sont situés et stimulés sur le neurone post-synaptique.
- Le groupe des récepteurs β : les récepteurs β_1 sont impliqués dans la stimulation des fonctions cardiaques (effet chronotrope et inotrope positif) ; les récepteurs β_2 le sont dans la relaxation des fibres musculaires lisses, tandis que les récepteurs β_3 seraient impliqués dans la lipolyse.

2/Mécanismes d'action du méthylphénidate

2.1 Généralités

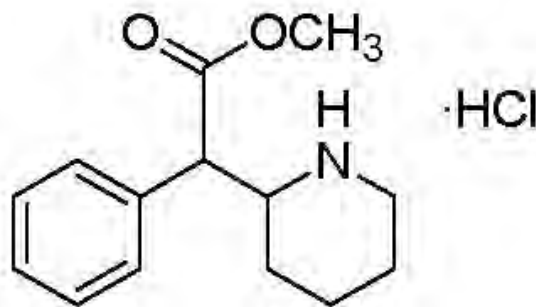
Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central, dérivé des pipéridines.

La molécule possède 2 centres de chiralité, soit un total de 4 énantiomères. Actuellement, les préparations de méthylphénidate contiennent seulement les 2 dérivés *threo*, l,*d-threo*-méthylphénidate. L'activité pharmacologique semble être uniquement due au dérivé *d-threo*-méthylphénidate, comme le démontre une étude réalisée chez le rat. (Ding, et al., 1997)

En effet, les chercheurs ont obtenu une augmentation de 650% du niveau de dopamine extracellulaire avec le dérivé dextrogyre, alors que le dérivé lévogyre seul ne modifiait pas la concentration de dopamine initiale. L'énantiomère dextrogyre est également commercialisé seul sous le nom de dexméthylphénidate (Focalin[®]) et permet une réduction des doses par deux par rapport au méthylphénidate racémique.

Le méthylphénidate est un psychostimulant, dérivé des amphétamines, qui induit une augmentation de la quantité synaptique de dopamine et de noradrénaline. Son mécanisme d'action complet est encore mal connu.

A des doses thérapeutiques, il bloque 60 à 70% de l'activité du transporteur DAT (Volkow, et al., 1998) et 70 à 80% du transporteur NET de la noradrénaline conduisant ainsi à une diminution de la recapture de ces deux neurotransmetteurs et donc à une augmentation de leur concentration dans la fente synaptique. (Hannestad, et al., 2010). Rappelons que le TDAH est notamment caractérisé par un hypofonctionnement des voies dopaminergiques.



2.2 : Comparaison méthylphénidate/amphétamines

Les amphétamines, agissent par blocage des transporteurs NET et DAT, en se fixant sur le même site que celui des monoamines. Ainsi, les amphétamines peuvent être internalisées dans le neurone, où elles agissent sur les vésicules de stockage et stimulent la libération de dopamine dans le neurone. Cette accumulation de dopamine inverse le fonctionnement du transporteur DAT qui libère alors une grande quantité de dopamine dans la fente synaptique. La dopamine étant le neuromédiateur impliqué dans le système de la récompense, c'est une des raisons pour laquelle les amphétamines sont impliquées dans les phénomènes d'addictions.

Le méthylphénidate agit également par blocage des transporteurs DAT et NET, mais de manière allostérique, c'est-à-dire en se fixant sur un site distinct de celui des monoamines. A cette occasion, le méthylphénidate ne serait pas internalisé dans le neurone présynaptique suite au blocage des transporteurs de recapture.

C'est cette différence de mécanisme d'action qui expliquerait en partie pourquoi le méthylphénidate n'est pas considéré comme à haut potentiel de dépendance. (Solanto, 1998), (Stahl, 2015)

2.3 Effets sur les régions cérébrales

Les études d'IRM fonctionnelle montrent que le méthylphénidate normaliserait, en l'augmentant, l'activité du striatum et du cortex cérébral, deux structures cérébrales impliquées dans le contrôle de la motricité et du comportement. En effet lors de la réalisation d'exercices nécessitant de la concentration et de l'attention, le groupe d'enfant TDAH non traité a présenté une diminution de l'activité au niveau du striatum, par rapport au groupe d'enfants contrôle. Après traitement par méthylphénidate, l'activité striatale des enfants des enfants diagnostiqués TDAH a augmenté. (Vaidya, et al., 1998)

Le méthylphénidate présenterai donc une spécificité d'action régionale, en inhibant la recapture des catécholamines dans le striatum, mais aussi dans le cortex préfrontal et la région limbique. (Leonard, et al., 2004)

2.4 Effets sur le système dopaminergique

2.4.1 Blocage du transporteur DAT

Le méthylphénidate occupe et bloque le transporteur DAT, ce qui amplifie le signal dopaminergique. La dose estimée de méthylphénidate nécessaire pour bloquer 50% des transporteurs DAT est de 0.25mg/kg, ce qui est largement inférieur aux doses thérapeutiques utilisées de façon standard dans le TDAH (1mg/kg). (Wilens, 2008)

Volkow et son équipe montrent que l'augmentation de dopamine, causée par le blocage de DAT par le méthylphénidate reflète une amplification de la libération spontanée de dopamine, ce qui à son tour est responsable de la stimulation du neurone post-synaptique.

La dopamine diminuerait alors le bruit de fond dans la fente synaptique, ce qui renforcerait la transmission du signal au niveau neuronal. Cette augmentation de dopamine améliorerait la qualité du signal. On peut donc penser que chez les personnes atteintes de TDAH, l'attention sera améliorée et la distractibilité diminuée. (Volkow, et al., 2001)

De plus, la dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans le système de la récompense, et dans la réalisation d'actions motivées. Les chercheurs pensent donc que l'amélioration du signal dopaminergique augmente la perception de l'importance de la tâche à accomplir, ce qui motive la personne et engage son attention et sa performance.

Des études ont démontré que le méthylphénidate augmentait significativement la dopamine, lorsque la tâche à réaliser présente un intérêt pour la personne. Cela confirme que le méthylphénidate améliore l'intérêt d'une action en augmentant la quantité de dopamine libérée. L'amélioration de l'intérêt peut augmenter l'attention et améliorer la performance.

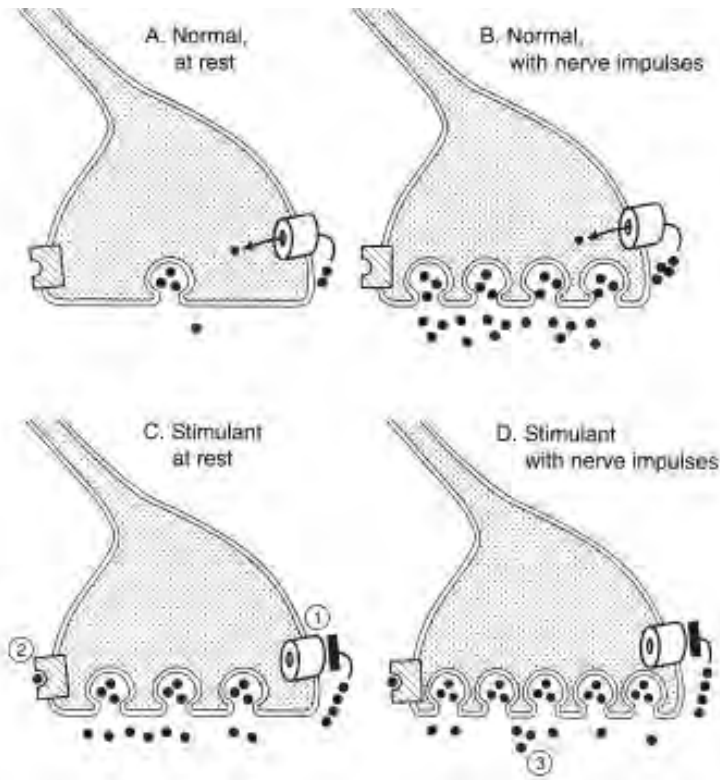
On postule donc que le MP à dose thérapeutique agirait en amplifiant l'intérêt d'un stimulus auquel la personne serait exposé tous les jours, et qui en lui-même serait insuffisant pour susciter une réponse dopaminergique qui signalerai de l'intérêt, et conduirait à une attention suffisante.

Les effets pharmacologiques du méthylphénidate dépendraient donc du contexte. (Volkow, et al., 2005)

2.4.2 Rôle de l'autorécepteur D2

La libération de dopamine dans la fente synaptique à partir des vésicules des neurones survient de 2 manières : libération pulsatile à la suite d'un stimulus nerveux, et libération continue pendant l'intervalle entre 2 stimuli.

Seeman et Madras émettent l'hypothèse que l'accumulation de dopamine striatale, suite au blocage de DAT, dans la fente synaptique, provoquerait l'activation des récepteurs D2 pré-synaptique. La stimulation des récepteurs D2 situés sur le neurone pré-synaptique entraîne un rétrocontrôle négatif de la libération de la dopamine.



Légende :

A : synapse sans traitement, au repos.

B : synapse sans traitement, lors d'une stimulation nerveuse : augmentation de la libération de dopamine

C : synapse au repos sous méthylphénidate : augmentation de la concentration de dopamine dans la fente synaptique, activation des récepteurs D2 et diminution de la libération de dopamine

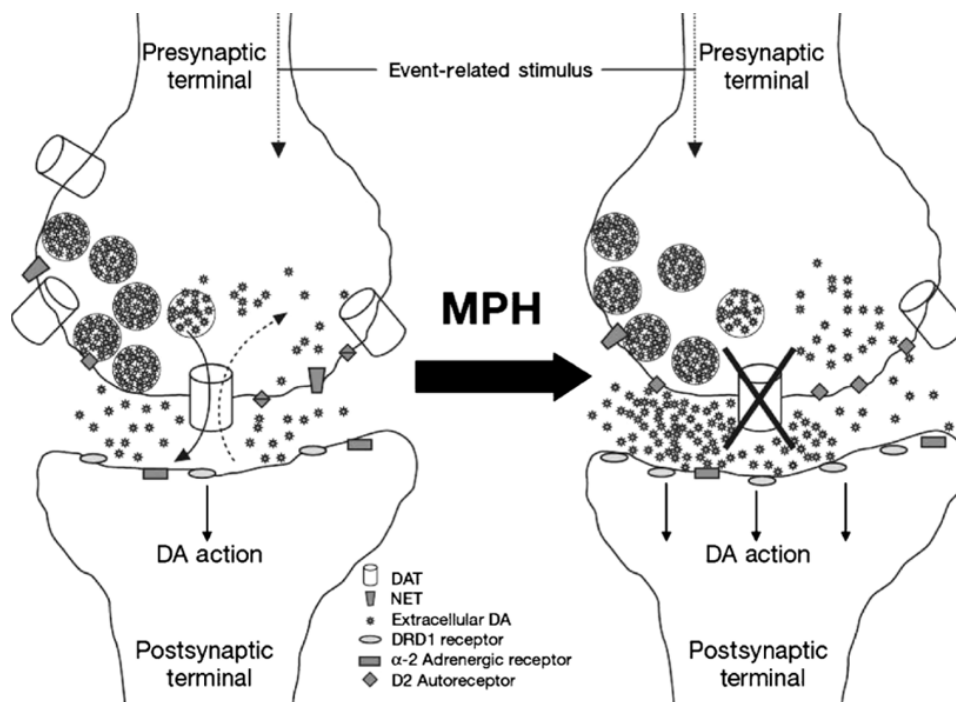
D : synapse lors d'une stimulation nerveuse. Par comparaison avec les figures A et B, sous méthylphénidate, il y a moins d'augmentation de dopamine extracellulaire lors d'un stimulus nerveux par rapport au neurone au repos.

Le méthylphénidate induirait tout d'abord une augmentation de la concentration de dopamine extracellulaire par le blocage de DAT, ce qui désinhiberait les récepteurs D2 situés

en pré-synaptique et diminuerait la libération de dopamine lors d'un stimulus, par rapport à une synapse sans méthylphénidate. C'est la différence de concentration de dopamine entre le moment où la cellule est au repos et le moment où la cellule subit un influx nerveux qui influencerait sur la réponse donnée au niveau psychomoteur.

En clair, le peu d'augmentation de dopamine extracellulaire suite à un stimulus (par rapport à la cellule à l'état basal) provoquerait une moindre activation des récepteurs et D1 et D2 post-synaptiques, ainsi qu'un meilleur contrôle de l'activité psychomotrice.

La combinaison de ces 2 hypothèses est résumée dans la figure suivante:



Légende: figure de gauche: synapse au niveau du striatum d'un enfant TDAH avant traitement. Faible niveau de dopamine et fort niveau de DAT. L'autorécepteur D2 reste inhibé ; La figure de droite représente un neurone après traitement par méthylphénidate. Le neurone montre un blocage de DAT et une accumulation de dopamine dans l'espace extracellulaire. Puis s'ensuit une désinhibition des autorécepteurs D2 et une moins grande modification des concentrations de dopamine au fil du temps. La transmission dopaminergique est amplifiée.

Le postulat est que l'activité du méthylphénidate augmente la concentration de DA extracellulaire via plusieurs mécanismes, incluant le blocage de DAT, la désinhibition des auto-récepteurs D2 en pré-synaptique et l'activation des récepteurs dopaminergiques en post-synaptique, résultant en l'augmentation de l'activité de la dopamine et en un meilleur contrôle de l'activité motrice ainsi qu'en l'amélioration du déficit attentionnel et cognitif. (Wilens, 2008)

2.4.3 Quantité de transporteur DAT

Des études d'autoradiographie sur des cerveaux humains sains ont démontré que la quantité de transporteur DAT varie en fonction des zones cérébrales. La quantité de DAT la plus importante se situe au niveau du striatum (noyau caudé et putamen), tandis qu'il y en a très peu au niveau du cortex cérébral, et notamment du cortex pré-frontal. Chez les sujets TDAH au niveau du striatum, certaines études montrent qu'il y aurait quantitativement plus de transporteur DAT que chez des sujets sains. Ceci pourrait contribuer à expliquer l'hypofonctionnement des voies dopaminergiques. (Spencer, et al., 2005)

Cependant, d'autres études montrent une diminution de la quantité disponible de transporteur DAT chez les patients TDAH au niveau du noyau caudé. (Volkow, et al., 2007)

Les chercheurs ont comparé les effets du méthylphénidate sur des souris pour lesquelles le transporteur DAT a été inactivé à des souris chez qui le transporteur DAT reste actif. Chez le groupe de souris contrôle, après administration de méthylphénidate, la concentration de dopamine augmente et l'activité locomotrice diminue. Or chez la souris DAT-KO la concentration de dopamine reste inchangée après l'administration de méthylphénidate, mais l'activité locomotrice diminue. Ceci permet donc de dire que d'autres mécanismes que le blocage du transporteur DAT sont mis en jeu lors de l'administration de méthylphénidate. (Gainetdinov, et al., 1999)

2.5 Effets sur le système adrénergique

Au-delà du blocage du transporteur DAT, mécanisme d'action principal du TDAH, des études sur les rats montrent que le méthylphénidate aurait un effet sur les récepteurs alpha 2

adrénergiques. Il a été montré chez le rat que l'administration de méthylphénidate à dose équivalente à celle utilisée chez l'enfant améliorait les performances en terme de mémorisation spatiale, tâche faisant intervenir le cortex préfrontal.

Cet effet bénéfique du méthylphénidate a été inhibé par l'administration d'un antagoniste alpha 2 adrénergique et par un antagoniste D1 dopaminergique. (Arnsten, et al., 2005).

Ces résultats suggèrent que les effets sur le cortex préfrontal du méthylphénidate sont médiés par le système dopaminergique et adrénergique.

Une étude a permis d'identifier un polymorphisme génétique au niveau du gène codant pour le transporteur NET, qui, en diminuant le promoteur du gène, diminuerait la quantité de NET et serait significativement associé au TDAH. Ce serait donc un allèle « à risque » de développer le TDAH. (Kim, et al., 2006)

Yang et al ont identifiés un lien entre la réponse au méthylphénidate et le polymorphisme du transporteur NET. Chez des enfants chinois TDAH, le polymorphisme (G1287A) du gène a été significativement associé à une réponse au méthylphénidate, suggérant que les effets du méthylphénidate passent en partie par le système noradrénergique. (Yang, et al., 2004)

Les résultats des études sur les animaux corroborent aussi cette théorie ; des études de microdialyse chez le rat montrent que le méthylphénidate augmente la concentration extracellulaire en noradrénaline de 115 à 280% dans le cortex préfrontal, et la concentration en dopamine de 75 à 130%. L'augmentation de ces concentrations serait sélective en fonction des zones du cerveau car peu de changement de concentration ont été observés en dehors du cortex pré-frontal. (Berridge, et al., 2006)

Ishimatsu et al ont démontré que le méthylphénidate induisait une hyperpolarisation des neurones au niveau du locus coeruleus (zone noradrénergique la plus dense) et donc une libération plus importante de noradrénaline. Le locus coeruleus jouant un rôle dans la vigilance et l'attention, leur hypothèse est que l'augmentation de la libération de noradrénaline au niveau du locus coeruleus serait en lien avec les effets bénéfiques du méthylphénidate sur le déficit attentionnel. (Ishimatsu, et al., 2002)

2.6 Effets sur les autres neurotransmetteurs

L'augmentation de la transmission dopaminergique induit secondairement une augmentation d'acétylcholine, via la stimulation des récepteurs dopaminergiques D1.

Ce neuromédiateur pourrait donc être indirectement impliqué dans l'explication de l'efficacité du méthylphénidate dans la prise en charge du TDAH.

Des chercheurs ont trouvé qu'après administration de méthylphénidate, outre l'augmentation de dopamine et noradrénaline, une augmentation de libération d'histamine était retrouvée au niveau du cortex pré-frontal. Vu le peu d'affinité du méthylphénidate pour le récepteur histaminique H3, l'hypothèse est que cette augmentation d'histamine serait secondaire à l'augmentation de noradrénaline ou de dopamine. Les auteurs concluent tout de même que des études sont à menées afin de savoir si cette augmentation d'histamine aurait un impact sur l'amélioration des symptômes des enfants TDAH. (Horner, et al., 2007)

Des études menées sur le lien entre la sérotonine et les effets du méthylphénidate n'ont pour l'instant pas abouti à une hypothèse solide.

Bien que commercialisé depuis plusieurs décennies, et malgré la publication de très nombreuses études, le mode d'action thérapeutique du méthylphénidate dans le traitement du TDAH reste encore mal connu.

Conclusion

Le TDAH est une pathologie difficile à appréhender, avec un diagnostic compliqué à poser, puisqu'il peut varier d'un thérapeute à un autre. C'est également un trouble à prendre en charge dans sa totalité puisqu'il touche le jeune enfant et influence sa vie de tous les jours, au niveau scolaire, social et familial ; enfance qui sera la base de sa future vie d'adulte.

Bien que connu depuis des décennies, le méthylphénidate reste une molécule complexe tant au niveau de son mécanisme d'action, qui reste à préciser, qu'au niveau de ses effets à longs termes qui restent à déterminer.

Cependant, il reste en France le traitement de référence dans la prise en charge du TDAH, grâce à une efficacité démontrée sur les symptômes et une amélioration de la qualité de vie.

Le pharmacien d'officine peut avoir un rôle à jouer dans le cadre du bon usage du médicament, en rappelant les recommandations inhérentes à l'utilisation du méthylphénidate ainsi qu'en essayant d'ouvrir le dialogue sur les approches, autres que pharmacologiques, qui doivent amener à prendre en charge le TDAH dans sa globalité.

Bibliographie

Adler, LA., Guida, F. et Iron, S. 2009. Screening and imputed prevalence of ADHD in adult patients with comorbid substance use disorder at a residential treatment facility. *Postgrad med.* 2009, Vol. 121, 143-150.

Arns, M., et al. 2009. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clin EEG Neurosci.* 2009, Vol. 40 (3), 180-189.

Arnsten, AF. et Dudley, AG. 2005. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Funct.* 2005, Vol. 1 (1).

Berridge, CW., et al. 2006. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol Psychiatry.* 2006, Vol. 60 (10), 1111-1120.

Biederman, J., et al. 1990. Family-Genetic and Psychosocial Risk Factors in DSM-III Attention Deficit Disorder. *Journal of the American academy of child and adolescent psychiatry.* 1990, Vol. 29, 526-533.

Bouvard, M., et al. 2006. *L'hyperactivité : de l'enfance à l'âge adulte.* . s.l. : Doin, 2006.

CEIP, PACA Corse. 2012. *Etude des pratiques d'injection intraveineuse et autres détournements du méthylphénidate en région PACA Corse.* 2012.

Chabrol, B., et al. 2010. *Neurologie pédiatrique 3e édition.* s.l. : médecine sciences flammariion, 2010.

Challman, TD. et Lipsky, JJ. 2000. Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc.* 2000, Vol. 75, 711-721.

Chéron-Blümel, A., et al. 2014. Prescription de méthylphénidate chez l'enfant : importance des recommandations pour limiter la consommation problématique. *Archives de Pédiatrie*. 2014, Vol. 21 (8), 852-859.

Ding, YS., et al. 1997. Chiral drugs: comparison of the pharmacokinetics of [¹⁴C]d-threo and L-threo-methylphenidate in the human and baboon brain. *Psychopharmacology*. 1997, Vol. 131, 71-78.

DiScala, C., et al. 1998. Injuries to Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 1998, Vol. 102 (6), 1415-1421.

Duche, DJ. 1990. *Histoire de la psychiatrie de l'enfant*. s.l. : PUF, 1990. p216.

Faraone, S., Biederman, J. et Milberger, S. 1994. An exploratory study of ADHD among second-degree relatives of ADHD children. *Biological psychiatry*. 1994, Vol. 48, 21-29.

Faure, S., Guerriaud, M. et Clère, N. 2014. *Bases fondamentales en pharmacologie*. s.l. : Elsevier masson, 2014.

Finger, G., Silva, ER. et Falavigna, A. 2013. Use of methylphenidate among medical students: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2013, Vol. 59 (3), 285-289.

Gainetdinov, RR., et al. 1999. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *science*. 1999, Vol. 283, 397-401.

Galanter, CA. et Leibenluft, E. 2008. Frontiers between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008, Vol. 17 (2), 325-346.

Ghanizadeh, A. 2008. Small burns among out-patient children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder . *Burns*. 2008, Vol. 34 (4), 546-548.

Ginsberg, Y. et Lindefors, N. 2012. Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. *Br J Psychiatry*. 2012, Vol. 200 (1), 68-73.

Hannestad, J., et al. 2010. Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biol Psychiatry*. 2010, Vol. 68 (9), 854-860.

HAS. 2010. *Prise en charge des consommateurs de cocaïne*. 2010.

—. **2012.** *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*. 2012.

Health, National Collaborating Centre for Mental. 2009. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults*. 2009.

Horner, W., et al. 2007. Methylphenidate and atomoxetine increase histamine release in rat prefrontal cortex. *European Journal of Pharmacology*. 2007, Vol. 558, 96-97.

Ishimatsu, M., et al. 2002. Effects of methylphenidate on the membrane potential and current in neurons of the rat locus coeruleus. *J Neurophysiol*. 2002, Vol. 87 (3), 1206-1212.

Jeffers, AJ. et Benotsch, EG. 2014. Non-medical use of prescription stimulants for weight loss, disordered eating, and body image. *Eat Behav*. 2014, Vol. 15 (3), 414-418.

Kim, C., et al. 2006. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006, Vol. 103, 19164-19169.

Kluger, AN., Siegfried, Z. et Ebstein, RP. 2002. A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry*. 2002, Vol. 7, 712-717.

Kutcher, S., et al. 2004. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004, Vol. 14 (1), 11-28.

Leonard, BE., et al. 2004. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol*. 2004, Vol. 19 (3), 151-180.

Lullmann, H., Mohr, K. et Hein, L. 2010. *Atlas de poche de pharmacologie*. s.l. : Lavoisier, 2010.

Micallef, J., et al. 2012. Detection and magnitude of methylphenidate abuse and misuse using VigiBase and correlation with data from drug utilisation studies. *Fundamental clin pharmacol.* 2012, Vol. 26.

Micoulaud-Franchi, JA., et al. 2011. Neurofeedback dans le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : de l'efficacité à la spécificité de l'effet neurophysiologique. *Annales Médico-psychologiques.* 2011, Vol. 169, 200-208.

Micoulaud-Franchi, JA., MacGregor, A. et Fond, G. 2014. A preliminary study on cognitive enhancer consumption behaviors and motives of French Medicine and Pharmacology students. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014, Vol. 18 (13), 1875-1878.

Molina, BS., et al. 2009. 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, Vol. 48 (5), 484-500.

Morton, AW. et Stockton, G. 2000. Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000, Vol. 2, 159-164.

MTA cooperative group. 1999. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry.* 1999, Vol. 56 (12), 1073-1086.

—. **2004.** 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, Vol. 113, 754-761.

Polanczyk, G., et al. 2007. The worldwide of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *American journal of psychiatry.* 2007, Vol. 164, 942-948.

Qiu, MG., et al. 2011. Changes of brain structure and function in ADHD children. *Brain Topogr.* 2011, Vol. 24, 243-252.

Rigon, E. 2008. *Turbulent, agité, hyperactif. vivre avec un enfant tornade.* s.l. : albin michel, 2008.

Shaw, P., et al. 2007. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007, Vol. 104 (49), 19649-19654.

Simon-Pezeshknia, E. 2011. *Le Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité: agitation des psychiatres autour d'un diagnostic.* s.l. : Th médecine, 2011.

Solanto, MV. 1998. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res.* 1998, Vol. 94 (1), 127-152.

Spencer, TJ., et al. 2005. In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. *Biol Psychiatry.* 2005, Vol. 57 (11), 1293-1300.

Stahl, S. 2015. *psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications pratiques.* s.l. : lavoisier médecine, 2015.

Swanson, JM., et al. 2007. Secondary evaluations of MTA 36-month outcomes: propensity score and growth mixture model analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007, Vol. 46, 1003-1014.

Thomas, CR., et al. 2004. Attention deficit hyperactivity disorder & pediatric burn injury: a preliminary retrospective study. *Burns.* 2004, Vol. 30 (3), 221-223.

Vaidya, CJ., et al. 1998. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998, Vol. 95 (24), 14494-14499.

Vantalou, V. 2014. Expression phénotypique du TDAH en fonction de l'âge. *Annales médico-psychologiques.* 2014, Vol. 172(4), 287-292.

Volkow, ND., et al. 2007. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD. *Neuroimage.* 2007, Vol. 34 (3), 1182-1190.

Volkow, ND., et al. 2005. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005, Vol. 57 (11), 1410-1415.

Volkow, ND., et al. 1998. Positron emission tomography radioligands for dopamine transporters and studies in human and nonhuman primates. *Adv pharmacol*. 1998, Vol. 42, 211-214.

Volkow, ND., et al. 2001. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci*. 2001, Vol. 21 (2).

Wilens, T. 2008. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2008, Vol. 28 (3), 46-53.

Willcutt, E. 2012. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review,. *Neurotherapeutics*. 2012, Vol. 9, 490-499.

Wodon, I. 2009. *Déficit de l'attention et hyperactivité chez l'enfant et l'adolescent*. s.l. : mardaga, 2009.

Yang, L., et al. 2004. Association of norepinephrine transporter gene with methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. . 2004, Vol. 43, 1154-1158.

Yolton, K., et al. 2014. Exposure to neurotoxicants and the development of attention deficit hyperactivity disorder and its related behaviors in childhood. *Neurotoxicol Teratol*. 2014, Vol. 44, 30-45.

Annexes

Annexe 1 : Critères 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 pour la recherche du trouble hyperkinétique

[F.90] (CIM-10, 1994).

Les critères diagnostiques pour la recherche du trouble hyperkinétique exigent la présence d'une inattention, d'une hyperactivité et d'une impulsivité qui sont envahissantes, persistantes et présentes dans plusieurs situations et qui ne sont pas dues à un autre trouble (par exemple, un autisme ou un trouble de l'humeur)

G1. Inattention

Au moins six des symptômes suivants d'inattention ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant:

1. ne parvient souvent pas à prêter attention aux détails, ou fait des " fautes d'inattention », dans les devoirs scolaires, le travail, ou d'autres activités
2. ne parvient souvent pas à soutenir son attention dans des tâches ou des activités de jeux
3. ne parvient souvent pas à écouter ce qu'on lui dit
4. ne parvient souvent pas à se conformer aux directives venant d'autrui ou à finir ses devoirs, ses corvées, ou ses obligations sur le lieu de travail (non dû à un comportement oppositionnel ou à un manque de compréhension des instructions)
5. a souvent du mal à organiser des tâches ou des activités
6. évite souvent ou fait très à contre-coeur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu, telles que les devoirs à faire à domicile
7. perd souvent des objets nécessaires à son travail ou à certaines activités à l'école ou à la maison (par exemple, crayons, livres, jouets, outils)
8. est souvent facilement distrait par des stimuli externes
9. fait des oublis fréquents au cours des activités quotidiennes

G2. Hyperactivité

Au moins trois des symptômes suivants d'hyperactivité ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant:

1. agite souvent ses mains ou ses pieds ou se tortille sur sa chaise
2. se lève en classe ou dans d'autres situations alors qu'il devrait rester assis
- 3 court partout ou grimpe souvent, de façon excessive, dans des situations où cela est inapproprié (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'agitation)
4. est souvent exagérément bruyant dans les jeux. Qua du mal à participer en silence à des activités de loisir
5. fait preuve d'une activité motrice excessive, non influencée par le contexte social ou les consignes

G3. Impulsivité

Au moins un des symptômes suivants d'impulsivité a persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :

144

1. se précipite souvent pour répondre aux questions sans attendre qu'on ait terminé de les poser
2. ne parvient souvent pas à rester dans une file ou à attendre son tour dans les jeux ou dans d'autres situations de groupe
3. interrompt souvent autrui ou impose sa présence (par exemple, fait irruption dans les conversations ou les jeux des autres)
4. parle souvent trop sans tenir compte des conventions sociales

G4.Le trouble survient avant l'âge de 7 ans

G5.Caractère envahissant du trouble. Les critères doivent être remplis dans plus d'une situation, par exemple, l'association d'une inattention et d'une hyperactivité doit être présente à la fois à la maison et à l'école et dans une autre situation où les enfants font l'objet d'une observation, par exemple un centre de soins (pour mettre en évidence la présence des critères dans plusieurs situations, on doit habituellement disposer d'informations provenant de plusieurs sources; il est peu probable, par exemple, que les parents puissent fournir des renseignements suffisants sur le comportement de leur enfant à l'école)

G6. Les symptômes cités en CI-63 sont l'origine d'une souffrance ou d'une altération du fonctionnement social, scolaire ou professionnel, cliniquement significative

G7. Ne répond pas aux critères d'un trouble envahissant du développement (F84.-), d'un épisode maniaque (F30.-), d'un épisode dépressif (F32.-) ou d'un trouble anxieux (F41-)

Annexe 3 : Critères CFTMEA

7. Troubles des conduites et des comportements

Ce chapitre regroupe des troubles à dominante comportementale dont certains constituent des syndromes suffisamment individualisés en tant que tels. Néanmoins, il reste essentiel de rechercher dans quels cas cette symptomatologie peut s'intégrer dans l'une des quatre premières catégories.

7.0 Troubles hyperkinétiques

7.00 Hyperkinésie avec troubles de l'attention

Classer ici les troubles décrits en France par l'expression « instabilité psychomotrice ».

Du point de vue symptomatique, cet ensemble est caractérisé par:

- sur le versant psychique : des difficultés à fixer l'attention, un manque de constance dans les activités qui exigent une participation cognitive, une tendance à une activité désorganisée, incoordonnée et excessive, et un certain degré d'impulsivité
- sur le plan moteur: une hyperactivité ou une agitation motrice incessante. Les relations de ces enfants avec les adultes sont souvent marquées par une absence d'inhibition sociale, de réserve et de retenue.

Ces troubles s'accompagnent souvent d'une altération des fonctions cognitives et d'un retard spécifique du développement de la motricité et du langage. Ils peuvent entraîner un comportement dyssocial ou une perte de l'estime de soi.

Ces troubles, en décalage net par rapport à l'âge et au niveau de développement mental de l'enfant, sont plus importants dans les situations nécessitant de l'application, en classe par exemple. Ils peuvent disparaître transitoirement dans certaines situations, par exemple en relation duelle ou dans une situation nouvelle. Inclure :

- le déficit de l'attention avec hyperactivité;
- l'hyperactivité avec troubles de l'attention.

Exclure:

- les troubles de l'attention sans hyperactivité motrice proprement dite;
 - l'activité excessive adaptée à l'âge (chez les petits enfants notamment) ;
 - les manifestations à type d'excitation maniaque (à classer, selon les cas, dans les catégories 1 ou 3);
 - la réaction hyperkinétique de durée limitée.
- ◆ Correspondance avec la CIM-10: F90.0 - Perturbation de l'activité et de l'attention, F90.

1-Trouble hyperkinétique et trouble des conduites.

7.08 Autres troubles hyperkinétiques

- ◆ Correspondance avec la CIM-10: F90.8 - Autres troubles hyperkinétiques

7.09 Troubles hyperkinétiques non spécifiés

- ◆ Correspondance avec la CIM-10 : F90.8 – Autres troubles hyperkinétiques

Annexe 4 : Echelle de Connors (version courte) pour les enseignants

| | PAS DU TOUT | UN PETIT PEU | BEAUCOUP | ÉNORMÉMENT |
|---|-------------|--------------|----------|------------|
| 1. Agité, se tortille sur sa chaise. | . | . | . | . |
| 2. Fait des bruits incongrus quant il ne faut pas. | . | . | . | . |
| 3. On doit répondre immédiatement à sa demande. | . | . | . | . |
| 4. Fait le malin. | . | . | . | . |
| 5. Crises de colère et conduites imprévisibles. | . | . | . | . |
| 6. Trop sensible à la critique. | . | . | . | . |
| 7. Distrait ou attention fluctuante. | . | . | . | . |
| 8. Perturbe les autres enfants. | . | . | . | . |
| 9. Rêveur. | . | . | . | . |
| 10. Fait la moue et boude. | . | . | . | . |
| 11. Humeur changeante rapidement et de façon marquée. | . | . | . | . |
| 12. Bagarreur. | . | . | . | . |
| 13. Attitude soumise face à l'autorité. | . | . | . | . |
| 14. Agité, toujours entrain d'aller à droite et à gauche. | . | . | . | . |
| 15. S'excite facilement, impulsif. | . | . | . | . |
| 16. Demande une attention excessive de l'enseignant. | . | . | . | . |
| 17. Semble mal accepté par le groupe. | . | . | . | . |
| 18. Se laisse mener par les autres enfants. | . | . | . | . |
| 19. Est mauvais joueur. | . | . | . | . |
| 20. Semble manquer de capacités à entraîner ou | . | . | . | . |

| | | | | |
|---|---|---|---|----|
| mener les autres. | | | | |
| 21. Difficulté à terminer ce qu'il commence. | . | . | . | . |
| 22. Immature. | . | . | . | . |
| 23. Nie ses erreurs ou accuse les autres. | . | . | . | . |
| 24. A des difficultés à s'entendre avec les autres enfants. | . | . | . | . |
| 25. Peu coopérant avec ses camarades de classe. | . | . | . | . |
| 26. S'énerve facilement quand il doit faire un effort. | . | . | . | .. |
| 27. Peu coopérant avec l'enseignant. | . | . | . | . |
| 28. Difficultés d'apprentissage. | . | . | . | . |

Annexe 5 : Echelle de Connors (version courte) pour les parents

| | PAS DU TOUT | UN PETIT PEU | BEAUCOUP | ÉNORMÉMENT |
|--|-------------|--------------|----------|------------|
| 1. Tripote ou ronge certaines choses (ongles, cheveux, vêtements) | . | . | . | . |
| 2. Insolent avec les grandes personnes | . | . | . | . |
| 3. A du mal se faire des amis et à les garder | . | . | . | . |
| 4. Très irritable, impulsif | . | . | . | . |
| 5. Veut tout commander | . | . | . | . |
| 6. Suce ou mâchonne (pouce, vêtements, couverture) | . | . | . | . |
| 7. Pleure facilement ou souvent | . | . | . | . |
| 8. Se sent attaqué et toujours sur la défensive | . | . | . | . |
| 9. Rêvasse | . | . | . | . |
| 10. A des difficultés pour l'apprentissage de la lecture, calcul, écriture illisible | . | . | . | . |
| 11. Se tortille, ne tient pas en place | . | . | . | . |
| 12. A peur de nouvelles situations, d'endroits, de personnes, lieux, d'aller à l'école | . | . | . | . |
| 13. Agité, à toujours besoin de faire quelque chose | . | . | . | . |
| 14. Destructeur | . | . | . | . |
| 15. Ment ou raconte des histoires qui ne sont pas vraies | . | . | . | . |
| 16. Timide | . | . | . | . |
| 17. S'attire plus d'ennuis (se fait plus attraper que les autres enfants de son âge) | . | . | . | . |
| 18. Souffre de troubles d'élocution (bégaye, retard | . | . | . | . |

| | | | | |
|---|---|---|---|----|
| du langage ou parle bébé) | | | | |
| 19. Nie ses erreurs et accuse toujours les autres | . | . | . | . |
| 20. Querelleur | . | . | . | . |
| 21. Fait la moue et boude | . | . | . | . |
| 22. Prend les choses qui ne lui appartiennent pas | . | . | . | . |
| 23. Est désobéissant ou obéit à contre-cœur | . | . | . | . |
| 24. S'inquiète plus que les autres de la maladie, mort, solitude | . | . | . | . |
| 25. Ne termine pas ce qu'il a commencé | . | . | . | . |
| 26. Se sent facilement froissé. | . | . | . | .. |
| 27. Brutalise, agresse ou intimide ses camarades | . | . | . | . |
| 28. Ne peut pas s'arrêter lors d'une activité répétitive | . | . | . | . |
| 29. Cruel | | | | |
| 30. Comportement bébé immature, collant, puéril, constant besoin d'être rassuré | | | | |
| 31. Problème d'attention, fixation, concentration ou distractibilité | | | | |
| 32. Maux de tête | | | | |
| 33. Changement d'humeur irascible | | | | |
| 34. N'aime pas obéir aux règles ou interdits | | | | |
| 35. Se bagarre constamment | | | | |
| 36. Ne s'entend pas avec ses frères et/ou soeurs | | | | |
| 37. Se décourage facilement devant l'effort | | | | |
| 38. Dérange les autres enfants et adultes | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| 39. Enfant foncièrement malheureux | | | | |
| 40. Problème d'alimentation sans appétit, se lève après chaque bouchée | | | | |
| 41. Maux d'estomac | | | | |
| 42. Sommeil perturbé (difficulté à s'endormir et lève tôt), se réveille la nuit | | | | |
| 43. Autres plaintes physique et douleurs | | | | |
| 44. Vomissements, nausées | | | | |
| 45. Se sent lésé à la maison et à l'école | | | | |
| 46. Se vante et fanfaronne | | | | |
| 47. Se laisse écraser, manipuler | | | | |
| 48. problème d'évacuation intestinale irrégulier, selles molles, constipation... | | | | |

The methylphenidate in the management of attention deficit and hyperactivity disorder: from its pharmacology to its use.

Summary:

Methylphenidate is a psychostimulant used in children with attention deficit and hyperactivity disorder, in order to reduce the three main symptoms of this disorder: inattentiveness, hyperactivity and impulsivity. This disorder, which affects about 5% of school age children, is diagnosed following observation and evaluation criteria of the child, which are subjective criteria depending to the examiner. Diagnostic reliability is so vital because it determines the strategy of management of this disorder, and therefore the beginning of a methylphenidate treatment. This drug, an amphetamine derivative, is classified as a narcotic and requires special monitoring, including cardiovascular and psychiatric plans before and during treatment. The effectiveness of methylphenidate has been demonstrated in children with ADHD, but there are a lot of short-term side effects; the long-term side effects need to be determined. The methylphenidate sales increase, since ten years, led health authorities to be more vigilant, in particular with the establishment of a national monitoring in pharmacovigilance in France, as well as the reevaluation by EMA of the benefit/risk ratio.

**LE METHYLPHENIDATE DANS LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE DE DEFICIT DE
L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITE : DE SA PHARMACOLOGIE A SON
UTILISATION**

Résumé en français

Le méthylphénidate est un psychostimulant utilisé chez les enfants atteints de trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, dans le but de diminuer les trois principaux symptômes de ce trouble : l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Ce trouble, qui touche environ 5% des enfants d'âge scolaire est diagnostiqué suivant des critères d'observation et d'évaluation de l'enfant, critères subjectifs pouvant varier suivant l'examineur. La fiabilité du diagnostic est ainsi primordiale vu qu'elle conditionne la stratégie de prise en charge de ce trouble, et donc la possible prise de méthylphénidate. Ce médicament, dérivé des amphétamines et classé comme stupéfiant, nécessite une surveillance particulière, notamment sur les plans cardiovasculaires et psychiatriques avant et pendant le traitement. L'efficacité du méthylphénidate a été démontrée chez les enfants souffrant de TDAH, mais les effets indésirables à court terme sont nombreux ; ceux à long terme restant encore à déterminer. L'explosion des ventes de méthylphénidate depuis une dizaine d'années a conduit les autorités sanitaires à plus de vigilance, et notamment à la mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance puis d'addictovigilance en France, ainsi qu'à la réévaluation par l'EMA de la balance bénéfice/risque.

Titre et résumé en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

Discipline administrative : Pharmacie

Mots-clés : Méthylphénidate, hyperactivité, TDAH

Intitulé et adresse de l'UFR:

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des maraîchers
31062 Toulouse

Directeur de thèse : GAIRIN Jean-Edouard