



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse 2015/TOU3/2075

MEMOIRE du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES –PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES
COLLECTIVITES tenant lieu de

THESE

Pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**METHYLPHENIDATE ET TROUBLE DU DEFICIT DE L'ATTENTION AVEC
OU SANS HYPERACTIVITE :
Entretiens avec les prescripteurs**

Présentée et soutenue publiquement le

09 octobre 2015

Par

Magali Rocca

Née le 18 septembre 1988 à Marseille

Directrice de thèse : Madame le Docteur Geneviève Durrieu

JURY

Présidente du jury : Madame le Professeur Anne Roussin

1^{er} assesseur : Madame le Docteur Geneviève Durrieu

2^{ème} assesseur : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Raynaud

3^{ème} assesseur : Monsieur le Professeur Yves Chaix

4^{ème} assesseur : Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc

5^{ème} assesseur : Madame le Docteur Caroline Victorri-Vigneau

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. ROUGE P | Biologie Cellulaire |

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

| | |
|-----------------------|---------------------------|
| M. CHATELUT E | Pharmacologie |
| M. FAVRE G | Biochimie |
| M. HOUIN G | Pharmacologie |
| M. PARINI A | Physiologie |
| M. PASQUIER C (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES 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-GÉNISSON V | Chimie thérapeutique |
| Mme COUDERC B | Biochimie |
| M. CUSSAC D (Vice-Doyen) | Physiologie |
| Mme DOISNEAU-SIXOU S | Biochimie |
| M. FABRE N | Pharmacognosie |
| M. GAIRIN J-E | Pharmacologie |
| Mme MULLER-STAUMONT C | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme NEPVEU F | Chimie analytique |
| M. SALLES B | Toxicologie |
| Mme SAUTEREAU A-M | Pharmacie galénique |
| M. SÉGUI B | Biologie Cellulaire |
| M. SOUCHARD J-P | Chimie analytique |
| Mme TABOULET F | Droit Pharmaceutique |
| M. VERHAEGHE P | Chimie Thérapeutique |

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

| | |
|-------------------------|----------------------|
| M. CESTAC P | Pharmacie Clinique |
| Mme GANDIA-MAILLY P (*) | Pharmacologie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B | Droit Pharmaceutique |
| M. PUISSET F | Pharmacie Clinique |
| Mme SÉRONIE-VIVIEN S | Biochimie |
| Mme THOMAS F | Pharmacologie |

Universitaires

| | |
|----------------------------|---------------------------|
| Mme ARÉLLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H | Parasitologie |
| M. BERGÉ M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C | Biophysique |
| M. BOUAJILA J (*) | Chimie analytique |
| Mme BOUTET E | Toxicologie - Sémiologie |
| M. BROUILLET F | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S | Bactériologie - Virologie |
| Mme COSTE A (*) | Parasitologie |
| M. DELCOURT N | Biochimie |
| Mme DERAËVE C | Chimie Thérapeutique |
| Mme ÉCHINARD-DOUIN V | Physiologie |
| Mme EL GARAH F | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F | Toxicologie |
| Mme GIROD-FULLANA S (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme HALOVA-LAJOIE B | Chimie Pharmaceutique |
| Mme JOUANJUS 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 REYBIER-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 VANSTEELANDT M | Pharmacognosie |
| Mme WHITE-KONING M | Mathématiques |

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|-----------------------|--------------------|
| Mme COOLC (**) | Physiologie |
| Mme FONTAN C | Biophysique |
| Mme KELLER L | Biochimie |
| M. PÉRES M. (**) | Immunologie |
| Mme ROUCH L | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C | Pharmacie Clinique |

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

| | |
|---------------|--------------------------|
| Mme PALOQUE L | Parasitologie |
| Mme GIRARDI C | Pharmacognosie |
| M IBRAHIM H | Chimie anal. - galénique |

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2014

Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel ;*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Anne Roussin, présidente de jury,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'AddictoVigilance (CEIP-A) - Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse, UMR 1027 INSERM/Université Paul Sabatier III.

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail et de présider ce jury de thèse. Votre expérience dans le domaine de la pharmacodépendance et de l'addictovigilance apportera sans aucun doute un regard pertinent sur ce sujet aussi vaste qu'intéressant qu'est le méthylphénidate.

Madame le Docteur Geneviève Durrieu, directrice de thèse,

Praticien Hospitalier, Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse.

Je vous remercie grandement de m'avoir permise de mener à bien ce projet en acceptant de diriger ce travail. Notre sensibilité commune sur le sujet de la médicalisation des enfants nous a permis d'élaborer un sujet atypique et très enrichissant. Vous avez su répondre très justement à mes questionnements et les enrichir de votre expérience. Je vous souhaite de toujours poursuivre dans cette lignée. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Raynaud,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, chef de service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (SUPEA), hôpital La Grave, CHU de Toulouse, UMR 1027 INSERM/Université Paul Sabatier III.

Vous m'avez fait l'honneur de m'accueillir dès mes premiers pas dans ce travail et vous me faites l'honneur aujourd'hui de le juger. La passion qui se dégage de chacun de vos discours force à l'admiration. Veuillez trouver ici l'assurance de ma profonde considération.

Monsieur le Professeur Yves Chaix,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, unité de Neurologie pédiatrique, responsable du Centre de référence des Troubles de l'Apprentissage et du Langage chez l'Enfant, hôpital des Enfants, CHU de Toulouse, UMR 825 INSERM/Université Paul Sabatier III.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Votre pédagogie et votre ouverture d'esprit m'ont été d'une grande aide. Je vous suis très reconnaissante d'avoir partagé avec moi une partie de votre expérience clinique. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine, Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse, Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse, Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Responsable du Pharmacopôle Midi-Pyrénées, Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes de Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas).

Vous m'avez accueillie au sein de votre service le temps d'un stage, vous m'avez ensuite encouragée dans l'avancement de mon travail et vous me faites aujourd'hui l'honneur de le juger. Pour tout cela, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime et de ma vive reconnaissance. Votre regard avisé sur le médicament est un exemple à suivre pour l'ensemble de la profession.

Madame le Docteur Caroline Victorri-Vigneau,

Maître de Conférences Universitaire - Praticien Hospitalier, Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Service de Pharmacologie Clinique des Hôpitaux Universitaires de Nantes.

Je vous remercie d'avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse. Vos connaissances dans le domaine de la Pharmacodépendance et de l'Addictovigilance ouvriront certainement de nouveaux horizons à ce travail.

Je tiens à remercier chaleureusement tous les médecins qui ont accepté de participer à cette étude. Merci pour votre accueil, pour le temps que vous m'avez accordé et pour votre pédagogie.

Merci à François Montastruc qui m'a épaulé pendant la construction de ce travail.

A ma famille,

Aux Rocca et aux Zabala, à mon père, pour m'avoir permise d'en arriver là aujourd'hui.

A ma mère, ma ptite Mamou, pour ton soutien sans faille, ton amour, pour tout ce que nous avons réussi à traverser ensemble et ce qu'il nous reste à construire. J'ai de la chance de t'avoir, je ne te remercierai jamais assez.

A Marc, pour être là, pour nos discussions diverses et variées et pour tous ces travaux qui n'en finissent jamais !

A mon frère, malgré toutes nos chamailleries tu as toujours été mon « mentor ». Je suis si fière de toi.

A Marine, pour ce petit écureuil qui se gratte le ventre, pour être près de mon frère, belle vie à vous deux !

A mes amis,

A Tevy, Emma, Charline, Déborah, Baptiste et Aurélien (bib), malgré la distance j'ai toujours une pensée pour vous.

A Elodie, première toulousaine, ah non, première Aveyronnaise (!) à m'avoir ouvert les bras au cours de l'internat. Nos séances Movidia resteront à jamais gravées dans ma mémoire !
Merci pour cette belle amitié et pour avoir pu partager ce qui nous unit.

A Audrey, mon internat n'aurait jamais été le même sans toi ! Merci pour avoir embellit ces nombreux stages passés ensemble, pour nos soirées, pour nos nombreux surnoms et nos moments de partage. Je nous souhaite de continuer encore longtemps comme ça !

A Marie-Noëlle, pour ta patience sans faille et ta pédagogie ! Tu as réussi à rendre agréable ce fameux stage pourtant difficile.

Aux « cadors du DM » : Etienne, Adrien, Céline (bon on se les enfile ces perles ??), Sonia-Caroline, Adeline, Marion, Audrey, pour cette belle complicité lors de nos réunions du mercredi puis au cours de nos soirées. Merci à tous !!

A la « Team Gestion » : Anne, Marie et Julien. Quel bonheur d'avoir pu réaliser ce dernier stage d'internat avec vous ! Vous avez réussi avec brio à joindre l'utile à l'agréable. Merci pour cette formation, pour m'avoir changé les idées, pour nos fous rires et pour nos soirées. Surtout ne changez rien !

A Serri (à la fois Koala et Hirondelle), mon dernier co-interne. Nous avons formé une belle équipe ! Merci pour cette complicité, ta bonne humeur et nos partages. Et surtout, merci d'avoir supporté mes « râleries » !!

A tous les internes que j'ai pu côtoyer le temps d'un stage et plus particulièrement : Arnaud, Audric, Sarah, Isabelle et Charlène.

A tous les pharmaciens et préparateurs qui m'ont accueillie le temps d'un stage et qui m'ont formée.

Et enfin, à Laurent, pour avoir supporté toutes ces années de labeur, pour ce que nous avons partagé et ce que nous avons traversé, pour tes concessions et ton aide précieuse dans ce travail et dans la vie de tous les jours.

INDEX

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION..... | 15 |
| 1. CONTEXTE | 18 |
| 1.1. Le trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) : Définition et historique | 18 |
| 1.2. Contexte épidémiologique | 20 |
| 2. LE TDAH..... | 25 |
| 2.1. Diagnostic et évaluation..... | 25 |
| 2.1.1. Le DSM V : diagnostic du TDAH (Annexe 1)..... | 25 |
| 2.1.2. Le CIM-10 : diagnostic du trouble hyperkinétique (Annexe 2)..... | 26 |
| 2.1.3. Echelles d'évaluation..... | 27 |
| 2.2. Etiologies | 29 |
| 2.2.1. Hypothèses neurobiologiques | 29 |
| 2.2.2. Héritabilité du TDAH..... | 31 |
| 2.2.3. Facteurs environnementaux | 32 |
| 2.3. Prise en charge..... | 34 |
| 2.3.1. Prise en charge non médicamenteuse | 34 |
| 2.3.1.1. Formations parentales | 34 |
| 2.3.1.2. Approches psychodynamiques | 35 |
| 2.3.1.3. Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)..... | 35 |
| 2.3.1.4. Formation aux habiletés sociales | 35 |
| 2.3.1.5. Thérapies familiales..... | 36 |
| 2.3.1.6. Manipulations environnementales | 36 |
| 2.3.2. Prise en charge médicamenteuse | 37 |
| 3. LE METHYLPHENIDATE..... | 40 |
| 3.1. Données pharmacologiques | 40 |
| 3.1.1. Mécanisme d'action..... | 40 |
| 3.1.2. Classe pharmacologique | 40 |
| 3.1.3. Pharmacocinétique | 42 |
| 3.2. Données d'efficacité | 43 |
| 3.3. Données de sécurité..... | 47 |
| 3.3.1. Données Françaises de PharmacoVigilance entre 2011 et 2013 | 49 |
| 3.3.2. Données Françaises de PharmacoVigilance depuis la commercialisation du méthylphénidate au 31/12/2011 | 52 |

| | |
|---|-----------|
| 3.3.3. Données internationales de Pharmacovigilance des trois firmes pharmaceutiques détentrices d'AMM | 54 |
| 4. OBJECTIF | 57 |
| 5. METHODE | 58 |
| 5.1. Choix d'une étude qualitative | 58 |
| 5.2. Choix des entretiens semi-directifs..... | 58 |
| 5.2.1. Réalisation d'un questionnaire préalable | 58 |
| 5.2.2. Recrutement des médecins | 59 |
| 5.2.3. Réalisation et retranscriptions des entretiens semi-directifs | 59 |
| 6. RESULTATS | 60 |
| 6.1. Caractéristiques des praticiens interviewés..... | 60 |
| 6.2. Synthèse des réponses données..... | 61 |
| 6.2.1. Qu'est-ce que le méthylphénidate pour vous ? | 61 |
| 6.2.2. Quelle place a-t-il dans la prise en charge du TDAH ? | 62 |
| 6.2.3. Avez-vous eu dans votre carrière des patients en échec sous méthylphénidate ? | 62 |
| 6.2.4. Avez-vous déjà arrêté un traitement par méthylphénidate pour effets indésirables ? ... | 63 |
| 6.2.5. Quand décidez-vous d'arrêter un traitement par méthylphénidate ? | 64 |
| 6.2.6. Au cours de votre carrière, avez-vous vu une évolution des prescriptions de méthylphénidate ? Si oui quelle en est la raison d'après-vous ? | 65 |
| 6.2.7. Pouvez-vous me décrire quelques cas marquants de patients TDAH traités par méthylphénidate ? | 66 |
| 7. DISCUSSION | 68 |
| 7.1. Intérêts et limites de l'étude | 68 |
| 7.1.1. Intérêts de l'étude..... | 68 |
| 7.1.2. Limites de l'étude..... | 68 |
| 7.2. Discussion..... | 69 |
| 7.2.1. Controverses autour du TDAH et du méthylphénidate | 69 |
| 7.2.2. Place du méthylphénidate dans la prise en charge du TDAH..... | 71 |
| 7.2.3. Efficacité du méthylphénidate | 72 |
| 7.2.4. Effets indésirable du méthylphénidate | 72 |
| 7.2.5. Arrêt du méthylphénidate-Devenir du patient à l'âge adulte | 73 |
| 7.2.6. Evolution des prescriptions de méthylphénidate | 74 |
| CONCLUSION | 79 |

| | |
|----------------------------|-----------|
| BIBLIOGRAPHIE | 81 |
|----------------------------|-----------|

| | |
|----------------------|-----------|
| ANNEXES | 88 |
|----------------------|-----------|

| | |
|--|----|
| Annexe 1 : Critères diagnostiques du DSM-V (2013)..... | 88 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| Annexe 2 : Critères diagnostiques de la CIM-10 (1993)..... | 91 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| Annexe 3 : Questions posées lors des entretiens semi-directifs :..... | 93 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| Annexe 4: Entretiens avec les prescripteurs, triés par question :..... | 94 |
|--|----|

TABLES DES FIGURES ET TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Nombre de boîtes de méthylphénidate vendues en ville et à l'hôpital entre 2005 et 2011 (12) | 22 |
| Figure 2 : DDD pour 1000 habitants et par jour au cours de la période 2009-2011.... | 23 |
| Figure 3 : Tableau présentant la distribution des échelles utilisées, selon les professionnels d'après Hodgkins et al., 2013 (18) | 28 |
| Figure 4 : Facteurs de risques environnementaux selon Cohen and al. (34)..... | 33 |
| Figure 5 : Structure chimique de certains sympathomimétiques | 41 |
| Figure 6 : Evolution du nombre de notifications avec méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31/12/2011 (12) | 53 |
| Figure 7 : Comparaison du nombre de notifications hors AMM avec méthylphénidate dans la BNPV française depuis sa commercialisation au 31/12/2011 | 54 |
| | |
| Tableau 1 : Cas notifiés en France sur trois ans, des trois laboratoires et de la BNPV (12, 39) | 50 |
| Tableau 2 : Nombre de notifications en France depuis la commercialisation du méthylphénidate jusqu'au 31 décembre 2013 (12,39) | 52 |
| Tableau 3 : Données générales couvrant la période des PSUR d'octobre 2010 à octobre 2011 (12)..... | 54 |
| Tableau 4 : Caractéristiques des praticiens interviewés | 61 |

LISTE DES ABREVIATIONS

AACAP : American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

BNPV : Banque Nationale de PharmacoVigilance

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIM : Classification Internationale des Maladies

CMP : Centre Médico-Psychologique

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DA : Dopamine

DDD : Dose Définie Journalière

DGS : Direction Générale de la Santé

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

ECG : ElectroCardioGramme

EEG : ElectroEncéphaloGramme

EMA : European Medicines Agency

HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire

ITEP : Institut Thérapeutique Educatif Pédagogique

LI : Libération Immédiate

LM : Libération Modifiée

LP : Libération Prolongée

MPH : Méthylphénidate

MTA : Multimodal Treatment Study of ADHD

NA : Noradrénaline

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

OICS : Organe International de Contrôle des Stupéfiants

PEC : Prise En Charge

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SOC : System Class Organ

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

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

INTRODUCTION

La pharmacologie sociale, nouvelle branche de la pharmacologie clinique, s'intéresse aux relations qui existent entre la société et le médicament (1). Elle étudie les conséquences sociales de l'exposition des populations aux médicaments d'une part, et les facteurs sociaux dirigeant l'usage des substances pharmacologiques indépendamment des raisons purement cliniques ou rationnelles, d'autre part (1).

Les études de pharmacologie sociale peuvent être regroupées en cinq grands thèmes :

- Facteurs influençant l'utilisation des médicaments ;
- Motifs de prescription, de dispensation, de consommation ou d'automédication des médicaments ;
- Facteurs impliqués dans les autorisations réglementaires ;
- Implications sociales de l'exposition aux médicaments ;
- Interactions entre médicaments et environnement.

De nombreux acteurs participent à la pharmacologie sociale : médecins prescripteurs, professionnels de la santé, patients, comité de protection des personnes, agences sanitaires, enseignants, médias, mais aussi l'industrie pharmaceutique. Cette dernière joue un rôle prépondérant dans la pharmacologie sociale car c'est elle qui découvre et met au point les nouveaux médicaments et qui assure donc la responsabilité du choix de l'innovation médicamenteuse en fonction de l'importance sociale de telle ou telle maladie. C'est également elle qui diffusera au plus grand nombre l'information sur le médicament (efficacité, effets indésirables, coût des médicaments), tout en se concentrant sur la nécessité de ventes à court terme (1). Aujourd'hui le médicament, en plus de son rôle purement médical et scientifique (traitement des maladies, meilleure connaissance des mécanismes physiologiques), est un fait de Société (1) et se retrouve à l'origine de divers enjeux économiques.

L'étude qui va suivre peut être considérée comme une étude de pharmacologie sociale. Elle constitue un exemple du rôle multiple du médicament dans la Société. Sans être purement théorique, nous voulons mener une réflexion sur le Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) défini comme un trouble psychiatrique et sa

prise en charge pharmacologique. Nous évoquerons les interactions qui existent entre différents protagonistes lors du diagnostic (médecins spécialistes, enseignants, parents) et nous mentionnerons la banalisation de ce trouble et de son traitement pharmacologique par les médias.

L'étiologie du TDAH n'est pas encore clairement définie et peut être multifactorielle. Néanmoins, un seul principe actif est aujourd'hui commercialisé en France et indiqué dans la prise en charge de ce trouble: le méthylphénidate, dérivé de l'amphétamine, commercialisé depuis les années soixante aux Etats-Unis et depuis 1996 en France.

L'efficacité de ce médicament sur le court terme est très bien décrite et ne peut être négligée. Cependant, malgré l'ancienneté de ce principe actif, les effets sur le long terme sont très peu décrits et ces études ne sont que trop récentes. Liés à sa structure chimique, les effets de ce médicament sur le système cardiovasculaire, la croissance, la maturation sexuelle et le système nerveux central doivent être contrôlés chez les enfants traités même après l'arrêt d'utilisation de ce médicament.

Comme nous allons le voir la définition de ce trouble de l'hyperactivité a beaucoup évolué au cours des années. Le terme TDAH fait sa première apparition en 1994 à l'occasion de la sortie de la quatrième version de l'outil diagnostique DSM.

Ces dix dernières années le nombre de prescriptions des spécialités à base de méthylphénidate a fortement augmenté. Cette augmentation peut avoir plusieurs causes : apparition des formes galéniques à libération prolongée, élargissement des critères diagnostiques, plus grande sollicitation des parents d'élèves, des enseignants, pression de la société à être toujours plus performant etc. L'expression « enfant hyperactif » est aujourd'hui banalisée et les questions publiques telles que « comment gérer mon enfant hyperactif ? » peuvent se retrouver dans les journaux féminins, les magazines de psychologie ou certains blogs. Cette banalisation et cette augmentation de prescriptions ont suscité l'inquiétude des Autorités de Santé Européennes et Françaises qui ont demandé un suivi plus rigoureux de ces prescriptions notamment en termes de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance. La prescription de méthylphénidate est très encadrée car ce principe actif obéit aux règles de dispensation des stupéfiants et nécessite une prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie. D'après les résumés des caractéristiques produits des différentes formes commerciales de méthylphénidate, ce médicament ne doit jamais être prescrit en

première intention. Malgré des conditions de prescriptions et des indications très restrictives, les prescriptions de méthylphénidate en France ne cessent d'augmenter.

Pour essayer de comprendre comment les médecins spécialistes arrivent à transposer l'ensemble des données existantes sur le méthylphénidate, pour la prise en charge de leurs patients TDAH, nous avons choisi de les questionner afin de recueillir leur ressenti face à cette prescription : quelle est la place du méthylphénidate dans la prise en charge de cette pathologie ? Quelles ont été leurs expériences avec ce médicament ? Cette thèse n'a pas la prétention d'apporter des réponses, mais tente d'apporter des éléments nouveaux de discussion sur la prescription de méthylphénidate à partir de l'expérience des médecins prescripteurs.

1. Contexte

1.1. Le trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) : Définition et historique

Le Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité est considéré comme étant un des troubles psychiatriques le plus fréquent chez l'enfant. Il se caractérise par une grande hétérogénéité clinique : hyperactivité motrice, impulsivité et/ou déficit attentionnel associés à des degrés divers. Ces symptômes doivent persister au moins 6 mois et apparaître dans divers milieux environnementaux de l'enfant tels que l'école, la famille, les loisirs etc. (2).

Le TDAH est fréquemment associé à d'autres troubles. Lorsque le versant hyperactivité/impulsivité domine, le TDAH est alors préférentiellement associé au trouble des conduites et au trouble oppositionnel avec provocation. Lorsque l'inattention est prépondérante, l'enfant sera plus sujet à de l'anxiété et de la dépression (3).

Ce trouble psychiatrique se retrouve déjà décrit dans les ouvrages spécialisés du début du XXème siècle (4). Initialement le trouble fût appelé « minimal brain dysfunction » compte tenu de la fréquence de signes neurologiques modérés observés. Au cours des années 20, le concept de « Brain Damage Syndrome » puis d'hyperkinésie voit le jour. La deuxième version du DSM (1974) définit le syndrome hyperkinétique. Le DSM III publie une nouvelle dénomination « déficit de l'attention » et attribue le même niveau de poids aux deux critères « hyperkinésie » et « déficit de l'attention ». Pendant plusieurs années, les modalités de classification du trouble divergent entre l'Amérique du Nord et l'Europe : en Amérique du Nord, on parle de niveaux d'intensité « moyen » à « élevé » qui sont dénommés « trouble de l'attention/hyperactivité » alors qu'en Europe, seuls les niveaux d'intensités les plus importants sont considérés comme un trouble et appelés « troubles hyperkinétiques ».

Plus récemment, les investigations neurobiologiques de ces patients ont rapporté des données en neuro-imagerie et en génétique moléculaire et les théories neurocognitives sont alors apparues. Cependant, le TDAH reste un trouble du comportement non lié à une

maladie neurologique sous-jacente selon le NICE (National Institute for Health Care and Excellence) (5).

Dans les années 1990, le modèle de Brown définit le TDAH comme l'association d'une incapacité à adapter l'activité motrice aux exigences externes en plus du problème d'hyperactivité et d'impulsivité. Les fonctions ainsi atteintes seraient l'initiation et le maintien de stratégies adaptées, la planification d'habiletés comportementales motrices, l'apprentissage et la mise en pratique de règles définies, les raisonnements abstraits, les résolutions de problèmes et la capacité à soutenir l'attention et la concentration.

En 1997, Barkley offrit une nouvelle approche du trouble en suggérant que les enfants ayant un TDAH présentaient une déficience pour appréhender les notions de temps et de chronologie. La capacité à planifier s'appuie sur la capacité à évaluer le temps passé et les expériences antérieures. Selon Barkley, le patient TDAH a des difficultés à « prendre le temps » et à évaluer les durées afin d'adapter le cadre temporel de futurs comportements.

Il apparaît ainsi que le TDAH se caractérise par deux types de symptômes : cognitifs (mémoire de travail) et comportementaux (inattention, hyperactivité et impulsivité). Swanson décrit le TDAH comme un syndrome « polytypique » incluant différentes manifestations cliniques s'appuyant sur de multiples processus cognitifs et de multiples réseaux neurologiques de l'attention. La particularité du TDAH serait d'avoir un niveau d'activité, de distractibilité et d'impulsivité trop élevé et donc inapproprié, ce qui entraînerait des perturbations, aussi bien dans le domaine familial, scolaire que social (6).

Les critères reconnus actuellement comme définissant le TDAH sont apparus dans le DSM IV en 1994, traduction du terme anglais ADHD : Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, qui définit alors trois sous-types : une forme trouble de l'attention prédominante, une forme hyperactivité/impulsivité prédominante et une forme mixte associant les deux tableaux. L'idée devient celle d'un trouble qui se développe mais dont le sujet a toujours été atteint, caractérisé par :

- Un déficit de l'attention,

- Une impulsivité, sachant que cette impulsivité est toujours une conséquence du déficit attentionnel dans le cadre duquel « l'action précède la pensée » : cette composante est un élément essentiel du diagnostic ;
- Une hyperactivité (4).

Le concept de TDAH, basé sur des modèles neuro-développementaux, est reconnu sur le plan international. Il persiste cependant en France des discussions :

- Sur son origine purement neurobiologique : pour le courant psychanalytique, l'hyperactivité représente une expression symptomatique réactionnelle à des conflits internes ;
- Sur sa valeur d'entité clinique à part entière, certains auteurs considérant les comportements hyperkinétiques et inattentifs comme des symptômes pouvant révéler divers contextes pathologiques ou problématiques relationnelles.

Cette absence de consensus conduit alors à des prises en charge différentes même si tous s'accordent à dire que la prise en charge doit être pluridisciplinaire. En s'appuyant sur les données neurobiologiques, certains ont recours en priorité au traitement médicamenteux alors que la prise en charge des troubles hyperkinétiques s'appuie en priorité sur des prises en charge globales intégrant ou non le traitement médicamenteux (2).

1.2. Contexte épidémiologique

La prévalence du TDAH chez l'enfant varie selon les auteurs de 2 à 26% (3).

Les taux de prévalence du TDAH retrouvés dans les revues de la littérature sont difficilement comparables. Ils dépendent :

- Des critères diagnostiques utilisés (DSM V ou CIM-10),
- Des échelles de mesures (échelles parents/professeurs, entretiens),
- Du nombre de personnes inclus dans le processus diagnostique (parents, professeurs, les deux),
- De l'âge de la population
- De la répartition géographique de l'échantillon (urbain/rural) (7).

Une étude internationale fondée sur une méta-analyse d'articles publiés de janvier 1978 à décembre 2005 parue en 2007 (102 études épidémiologiques, 171 756 patients) a rapporté un taux moyen de prévalence international de 5,29% avec une grande variabilité entre les pays liée notamment aux critères diagnostiques utilisés. Les études utilisant les critères du DSM-III-R ou du CIM-10 ont des taux de prévalence significativement plus faibles que ceux utilisant le DSM-IV. Cette même analyse a été complétée en 2008 par le même auteur, période à laquelle les méthodes épidémiologiques pour l'évaluation du TDAH ont évolué. Sur 71 études, les taux de prévalence entre les pays étaient très variables : 0,2 à 27% (8).

Aux Etats-Unis, d'après les recommandations de l'AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry), la prévalence du TDAH varierait entre 7 et 10% pour des échantillons d'enfants allant du primaire au secondaire (9).

En France, en 2011, une étude épidémiologique basée sur des enquêtes téléphoniques évaluant la prévalence du TDAH en France dans une population d'enfants de 6 à 12 ans a montré une prévalence pour le TDAH de 3,5% (10). Les enfants diagnostiqués appartenaient majoritairement au sexe masculin. Dans cette étude, un autre membre de la famille était également atteint du même trouble dans 22% des cas. Au moment de l'étude, certains enfants étaient pris en charge pour ce trouble mais ne répondaient pas aux critères du DSM IV. En ajoutant ces enfants, la prévalence totale du TDAH s'élèverait à 5,6%.

Il est difficile de distinguer dans les études le nombre d'enfants diagnostiqués TDAH et le nombre d'enfants traités pharmacologiquement pour ce trouble.

Il est admis que les prescriptions de psychostimulants sont bien supérieures aux Etats-Unis qu'en France. La différence de prévalence entre les Etats-Unis et le France peut s'expliquer par diverses raisons:

- Aux Etats-Unis, les médecins généralistes sont autorisés à poser le diagnostic de TDAH et à réaliser la prescription initiale de psychostimulants contrairement à la France où les conditions de prescription sont plus restrictives (3) ;

- Le seul psychostimulant présent à la fois sur le marché Américain et Français, le méthylphénidate, a commencé à être prescrit aux Etats-Unis, 35 ans avant la France (dans les années soixante) (11) ;
- La France possède des structures « sociales » comme les Centres Médico-Psychologique (CMP) prises en charge par l'Assurance Maladie, contrairement aux Etats-Unis.

Nous constatons en France une très forte augmentation des prescriptions de méthylphénidate, seul psychostimulant commercialisé dans le pays et indiqué dans le TDAH. En effet, le nombre de boîtes de médicaments à base de méthylphénidate (toutes spécialités confondues) vendues en ville et à l'hôpital, a augmenté de 107% entre 2005 et 2011 (Figure 1). En termes de traitements/année en se basant sur 30mg/j, ils ont noté une augmentation de 123% entre 2005 et 2011 (12).

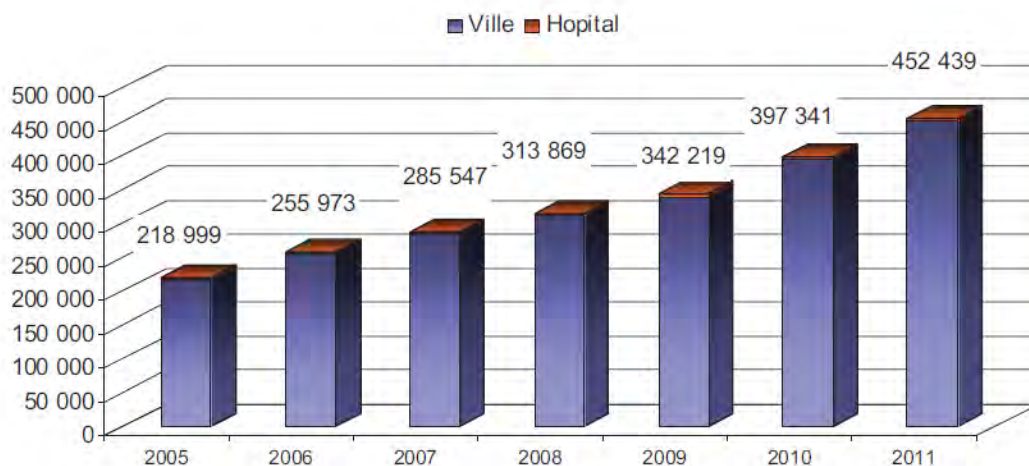


Figure 1 : Nombre de boîtes de méthylphénidate vendues en ville et à l'hôpital entre 2005 et 2011 (12).

Selon la société Celtipharm (organisme de suivi de la consommation de médicaments en France via un réseau de 3000 officines), il y aurait eu en 5 ans (2008-2013) une augmentation de 83% du nombre d'utilisateurs tous âges confondus. Chez les moins de 20 ans l'augmentation serait de 114%, dont la moitié a moins de 13 ans (13).

Cette augmentation des prescriptions est visible en France mais aussi au niveau international. Dans son rapport statistique de 2012, l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) note une forte croissance de la consommation mondiale de méthylphénidate entre 2002 et 2011. Le diagramme ci-dessous décrivant la Dose Définie Journalière (DDD) pour 1000 habitants par jour, montre que rapportée à la population, la consommation de méthylphénidate était la plus élevée en Islande suivie du Canada et des Etats-Unis (Figure 2) (2).

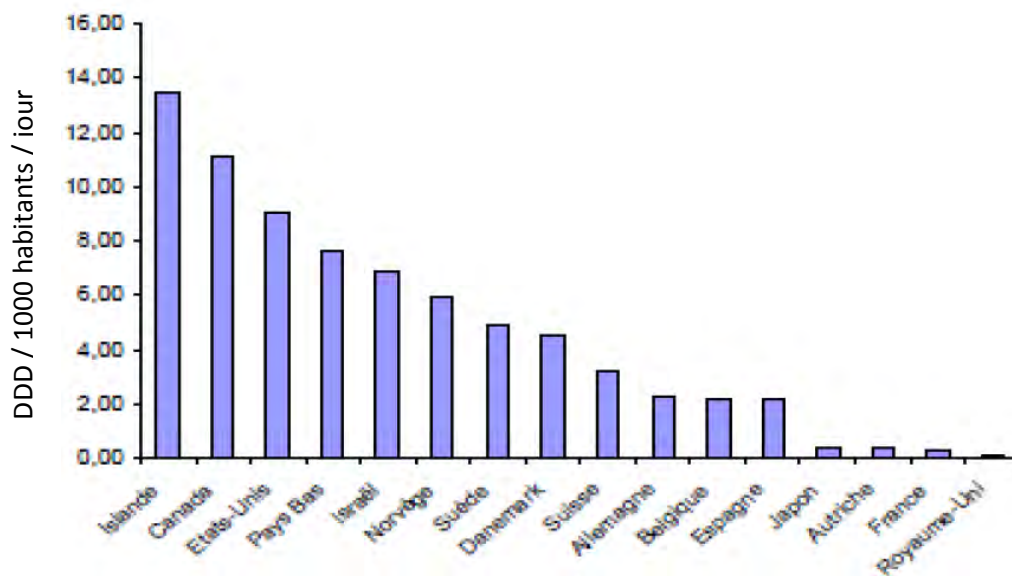


Figure 2 : DDD pour 1000 habitants et par jour au cours de la période 2009-2011.

Jusqu'en 2004, date de commercialisation de la première forme de méthylphénidate à libération prolongée (CONCERTA LP®), son utilisation est restée quasi confidentielle.

En 1996, Jean-Yves Nau, (journaliste pour Slate.fr et docteur en médecine) a rencontré le président de Novartis de l'époque, Bernard Chalchat qui estimait que le nombre de patients sous Ritaline® en France ne devait pas excéder 1000 sujets car il présentait la possible apparition de dérives d'utilisation comme aux Etats-Unis. Il se disait déjà être soumis à une certaine pression des familles, médecins et associations.

En 2013, 135 000 à 170 000 enfants étaient sous Ritaline® (13).

Au niveau Européen, une étude menée entre janvier 2004 et juin 2007 sur 779 patients âgés de 6 à 17 ans diagnostiqués TDAH par des médecins Français, Anglo-Saxons,

Hollandais, Espagnols, Italiens et Allemands, a montré que le méthylphénidate à libération prolongée était utilisé pour 56% des patients (14).

Pour conclure, nous constatons qu'il y a eu ces 10 dernières années (époque correspondant à l'apparition des formes à libération prolongée), une forte augmentation des prescriptions de méthylphénidate en France mais aussi dans d'autres pays. Ces pourcentages d'augmentation doivent tout de même être pondérés par le fait que nous partons en France d'une prévalence d'enfants TDAH relativement faible. Cependant, avec l'affinement de la définition du TDAH et de ses critères diagnostiques au fil des ans, la prévalence de ce trouble ne peut qu'augmenter.

2. Le TDAH

2.1. Diagnostic et évaluation

Au niveau international, deux nomenclatures de critères diagnostiques sont utilisées pour qualifier de nombreux troubles psychiatriques (2) :

- Le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Il en est à sa 5^{ème} édition. Nous parlerons du DSM-IV et du DSM-V,
- Le CIM ou ICD : International Classification of Diseases qui en est à sa 10^{ème} révision. Nous parlerons alors de CIM-10.

Ces deux classifications donnent des définitions voisines du trouble de l'hyperactivité mais divergent au niveau de l'algorithme diagnostique.

2.1.1. Le DSM V : diagnostic du TDAH (Annexe 1)

Il décrit trois sous types cliniques pouvant combinés inattention et/ou hyperactivité/impulsivité ou laisser place à la prédominance d'un trouble par rapport à l'autre (15).

Le DSM V apporte quelques modifications au DSM IV :

- L'intégration du TDAH dans les troubles neuro-développementaux ;
- Un âge limité de diagnostic à 12 ans comparé à 7 ans (les symptômes doivent être présents avant l'âge de 12 ans) ;
- Chez les plus de 17 ans, le diagnostic est posé devant la présence de 5 symptômes sur les 9 décrits au lieu de 6 pour les moins de 17 ans ;
- Adaptation des critères à la population des adolescents et des adultes en gardant la même terminologie des symptômes mais en ajoutant des exemples pour guider le praticien.

Les symptômes doivent se révéler dans au moins deux types environnementaux différents (école, travail, maison, etc.) et il doit être mis en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel.

2.1.2. Le CIM-10 : diagnostic du trouble hyperkinétique (Annexe 2)

Le diagnostic se base ici sur l'existence concomitante de troubles de l'attention et d'hyperactivité présents dans plus d'une situation (16).

Le début des troubles doit être antérieur à l'âge de 6 ans. Le diagnostic est subdivisé en fonction de la présence ou non des troubles des conduites. La notion de « caractère envahissant du trouble » doit être retrouvée. Les symptômes cités sont à l'origine d'une souffrance ou d'une altération du fonctionnement social, scolaire ou professionnel, cliniquement significative.

Les différences entre le diagnostic du TDAH et le trouble hyperkinétique incluent le nombre de critères dans chaque groupe de symptômes requis pour poser un diagnostic, le caractère omniprésent, envahissant du trouble et l'existence de comorbidités.

La principale différence est que le CIM-10 propose des critères beaucoup plus stricts pour la notion d'omniprésence du trouble et requiert des symptômes dans les trois domaines que sont l'impulsivité, l'inattention et l'hyperactivité.

Le syndrome hyperkinétique peut être considéré comme une « forme sévère » de TDAH avec une prévalence de 1% chez les enfants scolarisés contre 3-5% pour le TDAH.

Le terme TDAH est maintenant largement répandu et banalisé mais certains enfants diagnostiqués TDAH peuvent également correspondre aux critères du trouble hyperkinétique (7).

Le NICE a établi que le diagnostic du TDAH se distingue de la « normalité » par la présence d'un haut niveau de sévérité des symptômes TDAH conduisant à un retentissement handicapant sur la vie du patient (17). Pour définir cette notion, le NICE a abouti à un consensus sur les critères suivants :

- Le diagnostic de TDAH ne doit pas être retenu pour justifier une prescription médicamenteuse dans le seul but d'améliorer des performances académiques en l'absence d'un retentissement invalidant des symptômes ;
- Nécessité de faire la distinction, lors de l'évaluation du patient, entre des signes réactionnels à un stress psychosocial (qui sont souvent transitoires et réversibles) et des symptômes présentant une menace pour le développement général et psychosocial ;
- Les symptômes doivent être persistants, survenir lors de différentes situations ou contextes et avoir un certain degré de sévérité ; le retentissement délétère des symptômes ne doit pas concerner uniquement le champ des performances académiques mais intéresser aussi les autres domaines : estime de soi, détresse personnelle du patient, troubles des interactions sociales et avec les pairs, trouble du comportement ou présence d'un syndrome psychiatrique coexistant.

2.1.3. Echelles d'évaluation

Dans le cadre de l'évaluation diagnostique, divers questionnaires ou échelles d'évaluation du comportement peuvent être utilisés. Ces outils sont constitués de listes de symptômes qui sont codifiés selon leur fréquence et leur intensité. Chaque item est quantifié en score, puis la somme de ces scores conduit à un score total qui est ensuite interprété selon une grille d'interprétation standardisée (18).

Il existe des échelles dites « spécifiques » qui permettent d'évaluer le TDAH et ses comorbidités dont les items reprennent ceux du DSM (exemple : Echelles de Conners, SNAP-IV, ADHD-IV Rating scale, etc.) et des échelles « généralistes » non spécifiques au TDAH.

D'après le tableau suivant, l'échelle de Conners est utilisée à 49,4% par les praticiens Européens (Figure 3).

| Country | Specialty (n) | Patients (n) | ADHD diagnostic criteria and scales, n (%) | | | | | |
|-------------|---|--------------|--|--------------|------------|------------|----------|-----------|
| | | | DSM-IV | ICD-9/ICD-10 | SNAP-IV | Conners | IOWA | Other |
| France | Paediatrician (1) | 5 | 5 (100.0) | 0 | 0 | 5 (100.0) | 0 | 0 |
| | Neuropaediatrician (2) | 7 | 6 (85.7) | 6 (85.7) | 5 (71.4) | 2 (28.6) | 0 | 0 |
| | Neuropsychiatrist (1) | 2 | 2 (100) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Psychiatrist (26) | 60 | 39 (65.0) | 31 (51.7) | 7 (11.7) | 25 (41.7) | 1 (1.7) | 0 |
| | Paediatric/adolescent psychiatrist (18) | 53 | 35 (66.0) | 26 (49.1) | 1 (1.9) | 31 (58.5) | 0 | 0 |
| | Neurologist (2) | 3 | 3 (100) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 | 0 |
| Total (50) | 130 | 90 (69.2) | 63 (48.5) | 13 (10.0) | 64 (49.2) | 1 (0.8) | 0 | |
| Germany | Paediatrician (24) | 70 | 17 (24.3) | 56 (80.0) | 4 (5.7) | 47 (67.1) | 4 (5.7) | 0 |
| | Neuropaediatrician (9) | 26 | 6 (23.1) | 25 (96.2) | 1 (3.8) | 22 (84.6) | 0 | 0 |
| | Psychiatrist (12) | 35 | 8 (22.9) | 31 (88.6) | 1 (2.9) | 28 (80.0) | 0 | 0 |
| | Paediatric/adolescent psychiatrist (7) | 20 | 0 | 20 (100.0) | 1 (5.0) | 17 (85.0) | 1 (5.0) | 0 |
| Total (52) | 151 | 31 (20.5) | 132 (87.4) | 7 (4.6) | 114 (75.5) | 5 (3.3) | 0 | |
| Italy | Paediatrician (28) | 56 | 41 (73.2) | 20 (35.7) | 11 (19.6) | 18 (32.1) | 3 (5.4) | 0 |
| | Neuropaediatrician (38) | 74 | 50 (67.6) | 29 (39.2) | 18 (24.3) | 21 (28.4) | 5 (6.8) | 0 |
| | Neuropsychiatrist (8) | 14 | 10 (71.4) | 5 (35.7) | 0 | 4 (28.6) | 0 | 0 |
| | Total (74) | 144 | 101 (70.1) | 54 (37.5) | 29 (20.1) | 43 (29.9) | 8 (5.6) | 0 |
| Netherlands | Paediatrician (30) | 37 | 29 (78.4) | 2 (5.4) | 0 | 9 (24.3) | 1 (2.7) | 0 |
| | Neuropsychiatrist (1) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Psychiatrist (9) | 12 | 12 (100.0) | 0 | 0 | 4 (33.3) | 0 | 0 |
| | Paediatric/adolescent psychiatrist (16) | 24 | 19 (79.2) | 1 (4.2) | 2 (8.3) | 9 (37.5) | 0 | 0 |
| Total (56) | 74 | 60 (81.1) | 3 (4.1) | 2 (2.7) | 22 (29.7) | 1 (1.4) | 0 | |
| Spain | Paediatrician (21) | 60 | 50 (83.3) | 14 (23.3) | 16 (26.7) | 13 (21.7) | 5 (8.3) | 0 |
| | Psychiatrist (15) | 40 | 28 (70.0) | 15 (37.5) | 4 (10.0) | 13 (32.5) | 2 (5.0) | 0 |
| | Paediatric/adolescent psychiatrist (14) | 34 | 28 (82.4) | 15 (44.1) | 3 (8.8) | 15 (44.1) | 3 (8.8) | 0 |
| | Total (50) | 134 | 106 (79.1) | 44 (32.8) | 23 (17.2) | 41 (30.6) | 10 (7.5) | 0 |
| UK | Paediatrician (23) | 57 | 20 (35.1) | 11 (19.3) | 0 | 42 (73.7) | 3 (5.3) | 20 (35.1) |
| | Neuropaediatrician (2) | 6 | 3 (50.0) | 6 (100.0) | 0 | 6 (100.0) | 0 | 0 |
| | Psychiatrist (7) | 18 | 7 (38.9) | 11 (61.1) | 4 (22.2) | 6 (33.3) | 0 | 9 (50.0) |
| | Paediatric/adolescent psychiatrist (26) | 65 | 16 (24.6) | 37 (56.9) | 2 (3.1) | 47 (72.3) | 1 (1.5) | 9 (13.8) |
| | Total (58) | 146 | 46 (31.5) | 65 (44.5) | 6 (4.1) | 101 (69.2) | 4 (2.7) | 38 (26.0) |
| Total EU | | 779 | 434 (55.7) | 361 (46.3) | 80 (10.3) | 385 (49.4) | 29 (3.7) | 38 (4.9) |

n number of physician responses, ADHD attention deficit/hyperactivity disorder, DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn, ICD-9/ICD-10 International Classification of Diseases, Revision 9 or Revision 10, SNAP-IV Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale, Version IV, Conners ADHD Conners Test, IOWA Inattention/Overactivity With Aggression screening tool

Figure 3 : Tableau présentant la distribution des échelles utilisées, selon les professionnels d'après Hodgkins et al., 2013 (18).

Ces échelles d'évaluation sont destinées aux parents et aux enseignants et permettent de déterminer la présence des facteurs comportementaux posant problème dans les différents milieux environnementaux de l'enfant. Elles sont interprétées par le praticien qui posera le diagnostic. Ces échelles sont utiles à l'évaluation mais ne suffisent pas à elles seules à poser un diagnostic.

On peut déduire qu'il n'existe pas d'outil unique permettant de poser le diagnostic de TDAH. Les recommandations ne proposent pas l'utilisation de nomenclatures ou d'outils

particuliers. Le diagnostic est avant tout basé sur la globalité des symptômes, leur sévérité, leur expression précoce, leur retentissement dans le fonctionnement quotidien de l'enfant ou de l'adolescent, et leurs caractères envahissants et persistants.

A noter que l'échelle de Connors est aujourd'hui décriée par son auteur. Après avoir passé l'ensemble de sa carrière à légitimer le TDAH, le Dr Connors s'inquiète du sur-diagnostic visible de ces dernières décennies (19).

2.2. Etiologies

Le TDAH est un trouble dont l'étiologie n'est pas clairement établie. Plusieurs hypothèses ont été émises tentant de rendre compte à la fois de la coexistence de la triade des symptômes composant le TDAH mais également de sa grande hétérogénéité clinique.

Il existe des hypothèses:

- Neurobiologiques, selon lesquelles le patient TDAH souffrirait de diverses anomalies cérébrales ;
- Sur l'héritabilité du TDAH et l'existence d'anomalies génétiques : études chez les jumeau ;
- Sur l'influence de certains facteurs environnementaux.

2.2.1. Hypothèses neurobiologiques

Au niveau cérébral, les symptômes d'inattention sélective sont par hypothèse liés au traitement inefficace de l'information dans le cortex cingulaire antérieur (CCA) ; les symptômes de dysfonctionnement exécutif, particulièrement l'incapacité à maintenir l'attention sont liés par hypothèse au traitement inefficace de l'information dans le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL). Les symptômes d'hyperactivité sont liés au cortex moteur préfrontal tandis que les symptômes d'impulsivité sont liés au cortex orbitofrontal (20).

Tous les patients n'ont pas tous ces symptômes ou ne les ont pas avec la même sévérité, ce qui suggère une répartition topographique de multiples anomalies du cortex préfrontal. Les travaux de recherche défendant ces hypothèses ont utilisés des techniques de neuro-imagerie cérébrale modernes pour étudier l'architecture cérébrale (tels que le

volume cérébral, l'épaisseur corticale) et l'étude du fonctionnement cérébral lors de tâches impliquant le système attentionnel ou le circuit de la récompense (21).

L'hypothèse serait que les patients souffrant de TDAH aient un déficit au niveau du système dopaminergique entraînant une mauvaise régulation du relargage synaptique de dopamine (DA) et de noradrénaline (NA) (20, 21). L'augmentation de l'action synaptique de la DA et de la NA peuvent améliorer l'efficacité du traitement de l'information dans les circuits préfrontaux et paradoxalement améliorer les symptômes d'inattention, d'impulsivité et d'hyperactivité du TDAH.

Au niveau cognitif, nous retrouvons deux hypothèses principales :

- Une défaillance au niveau des fonctions exécutives, notamment un déficit du contrôle inhibiteur entraînant des difficultés d'attention, d'organisation etc. (22)
- Une défaillance du système de la récompense entraînant une aversion pour le délai se traduisant par des comportements inattentifs, de l'agitation motrice etc. (23, 24)

Cependant ces hypothèses neurobiologiques ont certaines limites. Confirmer l'hypothèse d'un déficit en DA chez le patient TDAH amène à faire un parallèle avec la maladie de Parkinson où un déficit en dopamine a été largement démontré. Pourtant plusieurs arguments peuvent discriminer ces deux pathologies :

- La maladie de Parkinson peut être objectivée dès les premiers symptômes par imagerie cérébrale mettant en évidence une diminution importante du nombre de transporteurs de la DA dans le noyau caudé. Le même type de mesure dans des populations de patients souffrant de TDAH a abouti à des résultats contradictoires, et plus récemment il a été conclu une absence de changement (25) ;
- Le comportement moteur des deux types de patient est totalement différent ;
- Le médicament de référence pour la maladie de Parkinson, la lévodopa est inefficace dans le TDAH et inversement, les psychostimulants sont inefficaces dans la maladie de Parkinson (26).

En plus des hypothèses neurobiologiques, il existe des questionnements sur l'héritabilité du TDAH.

2.2.2. Héritabilité du TDAH

Il est montré que le TDAH est plus fréquent dans certaines familles. Pour apprécier l'héritabilité du TDAH plusieurs études comparant des vrais et faux jumeaux ont été menées (3). De ces études ont été conclus différents résultats :

- La concordance de survenue du TDAH est de l'ordre de 70 à 80% chez les vrais jumeaux et seulement de 30-50% chez les faux jumeaux. Cette différence est considérée comme la preuve d'une héritabilité de l'ordre de 80% (27).
- Deux autres études aboutissent à une héritabilité de 30%.
 - o La première remarque que les autres études s'étaient basées sur des informations données par les parents en ce qui concerne la concordance entre leurs jumeaux et a émis l'hypothèse que les parents ont tendance à exacerber cette concordance. En comparant des paires de vrais et faux jumeaux à l'aide de tests psychométriques, les auteurs ont conclu à une héritabilité de 30% et statistiquement non significative (28).
 - o La deuxième étude a affiné une échelle d'évaluation qui a été proposée aux parents et cette méthode a retrouvé un même taux d'héritabilité (29).

Dans tous les cas, même si nous retenons le taux d'héritabilité de 80%, nous ne pouvons pas conclure à une origine génétique du TDAH. En effet, les études menées sur les vrais et faux jumeaux ne peuvent pas faire la différence entre une héritabilité d'origine génétique et celle qui résulte d'une interaction entre gènes et environnement (30–32).

Des études menées chez l'animal et chez l'homme (33) ont montré qu'un environnement parental inapproprié en début de vie pouvait perturber le comportement et le développement cérébral à l'âge adulte. Ces modifications étaient de plus transmissibles aux générations suivantes.

Pour faire le lien avec les hypothèses neurobiologiques citées, les gènes les plus importants impliqués dans le TDAH seraient ceux liés au neurotransmetteur dopamine. D'autres hypothèses sont émises quant à l'implication des gènes pour les récepteurs α_{2A} adrénergiques et les récepteurs de la sérotonine.

Une origine génétique pure est difficilement différentiable d'une interaction entre gènes et environnement. Certains facteurs environnementaux ont alors été identifiés.

2.2.3. Facteurs environnementaux

Les troubles du TDAH étant variés et se manifestant dès la petite enfance, nous ne pouvons pas exclure une influence environnementale à l'apparition de ce trouble. De nombreuses revues de la littérature ont fait état de plusieurs facteurs de risque, tels que (Figure 4) :

- Le faible niveau économique des parents ;
- Une naissance prématurée ;
- Alcoolisme et tabagisme pendant la grossesse ;
- Mère trop jeune ;
- Mère élevant seul son enfant ;
- Parents souffrant de troubles mentaux ;
- Enfants maltraités ;
- Excès de télévision entre un an et trois ans (3).

- Facteurs toxiques et périnataux influençant le cerveau au cours de la grossesse ou du développement
 - Alcool, tabac et autres abus de substances pendant la grossesse
 - Exposition à des niveaux excessifs de plomb
 - Malnutrition
 - Naissance prématurée, petit poids de naissance
- Variables micro-environnementales influençant l'enfant et/ou sa famille de manière proximale
 - Faible niveau socioéconomique
 - Faible niveau d'éducation des parents
 - Séparation précoce
 - Mère isolée (père absent)
 - Maternité précoce
 - Abus sexuel et/ou maltraitance
 - Violence familiale et/ou alcoolisme
 - Parents présentant un trouble mental (dépression maternelle ; personnalité antisociale)
 - Utilisation parentale de punitions excessives par opposition aux encouragements
- Variables macro-environnementales dont l'influence se situe à un niveau plus général
 - Résidence urbaine
 - Minorité en situation sociale d'exclusion ou de discrimination
 - Exclusion scolaire qui favorise le désavantage social et la mésestime de soi
 - Culture violente et compétitive
 - Exposition excessive à la télévision (surtout entre un et trois ans)

Figure 4 : Facteurs de risques environnementaux selon Cohen and al. (34).

Les facteurs macro-environnementaux résulteraient de l'évolution récente de la société. Le comportement TDAH devient problématique dès l'entrée de l'enfant dans le système scolaire. Les professeurs sont les premiers acteurs à pouvoir définir un état hyperactif, inattentif lorsque l'enfant essaye de se concentrer sur une tâche. Bien souvent l'enfant se comporte différemment à l'école devant son maître ou sa maîtresse qu'à la maison devant ses parents.

La société urbaine moderne expose les enfants dès leur plus jeunes âge à un rythme de vie toujours plus rapide et les soumet à un flot de stimulations visuelles de plus en plus conséquent via la télévision, les ordinateurs, les jeux vidéo et mêmes les Smartphones. La société actuelle limite leur exploration motrice du monde, et dans ce sens, le jeu libre de l'enfant jouerait un rôle structural important (35).

Le Professeur Bruno Falissard mentionne le fait « qu'un enfant hyperactif ne se plaint pas de son état. La plainte se fait par procuration, lorsque l'image qu'il reflète de lui n'est pas celle qui est attendue par la société occidentale actuelle, c'est à dire avoir le contrôle de soi » (11).

Pour conclure, nous pouvons remarquer qu'aucune hypothèse, aucun facteur ne peut expliquer à lui seul le développement du TDAH. Ceci est en lien avec le fait que le TDAH représente un ensemble complexe de symptômes variables selon les sujets. L'ensemble des troubles pouvant se manifester à des degrés différents et sous des formes différentes résulterait d'une accumulation de facteurs de risques d'origine multiple.

Ces différentes hypothèses non clairement établies peuvent amener les praticiens à considérer différemment la prise en charge de ce trouble.

2.3. Prise en charge

2.3.1. Prise en charge non médicamenteuse

Nous avons vu précédemment qu'il existait des facteurs de risques environnementaux à l'apparition du TDAH chez l'enfant tels que les antécédents de troubles psychiatriques chez les parents ou encore l'excès de télévision dans le bas âge.

La prise en charge non médicamenteuse ne s'adressera alors pas qu'à l'enfant mais aussi à ses parents pour les aider à prendre en charge le comportement « inhabituel » de leur enfant et tenter d'améliorer leurs interactions familiales. Il existe divers types de prise en charge, sans qu'aucun haut niveau de preuve n'existe. La liste et la description de ces prises en charges ne seront pas exhaustives (2).

2.3.1.1. Formations parentales

Ce sont des programmes d'entraînement aux habiletés parentales (PEHP), développés dans le but d'aider les parents à rétablir des interactions positives avec leur enfant afin de favoriser le bien-être familial et celui de l'enfant en gérant ses problèmes de

comportement. Il est important que le père s'implique autant que la mère dans les échanges avec le thérapeute. Le nombre de séances efficaces est variable.

En France, la méthode Barkley est la plus répandue des approches comportementales. Des séances sont proposées pour entraîner les parents à faire face aux situations difficiles rencontrées, de leur apprendre des stratégies de contrôle efficaces, cohérentes et adaptées au comportement déviant de leur enfant, dans le but de diminuer l'intensité des manifestations et leurs répercussions au sein de la famille. Des règles simples sont proposées telles que : des demandes parentales courtes et claires, la promotion de l'estime de soi et des réussites, des règles de vie simples et cohérentes, toujours prévenir avant de punir, etc.

2.3.1.2. Approches psychodynamiques

Elles se déclinent en différents dispositifs tels que les consultations thérapeutiques (rencontres régulières entre parents, enfants, pédopsychiatres), les psychothérapies psychodynamiques individuelles, les groupes thérapeutiques, etc.

2.3.1.3. Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Ces TCC se basent sur des principes d'apprentissage qui consistent en des techniques de conditionnement de l'enfant à l'aide de punitions ou de récompenses. Ces thérapies ne s'adaptent pas à l'enfant en bas âge car elles nécessitent que le langage de l'enfant soit bien développé.

2.3.1.4. Formation aux habiletés sociales

Elles ont pour but d'enseigner des capacités d'interactions sociales telles que le contact visuel, le sourire et la posture. L'objectif final est d'aider le patient TDAH dans son développement social et à maintenir ses relations en augmentant son estime de soi pour lui permettre de mieux communiquer avec autrui (18).

2.3.1.5. Thérapies familiales

Elles consistent à apprendre aux parents à gérer les difficultés chroniques de l'enfant, sans les aggraver tout en maintenant un cadre bien délimité (18). Selon le National Institute for Health and Clinical Excellence, différents modèles sont cités :

- La thérapie familiale structurale : rétablir l'organisation familiale sur un modèle de hiérarchie intergénérationnelle ;
- La thérapie familiale stratégique : observations de schémas de communications dysfonctionnels au sein de la famille ;
- La thérapie brève centrée sur la solution : faire émerger une solution qui est déjà présente au sein de la famille.

2.3.1.6. Manipulations environnementales

Ces stratégies de manipulations environnementales reposent sur les résultats d'études montrant que les enfants THAD ont tendance à rechercher des stimulations externes, lorsque leur activité ne leur en fournit pas suffisamment. D'après le NICE, il y aurait des bénéfices évidents à proposer à l'enfant des activités répondant à son besoin en stimuli, tout en choisissant des activités permettant de développer habilités sociales et contrôle de soi mais il n'existe pas d'études spécifiques sur ce sujet.

Pour conclure, ces différentes prises en charge non médicamenteuses impliquent que les parents ou divers membres de la famille aient la possibilité de consacrer régulièrement du temps pour aller dans des structures spécialisées et que ces structures soient facilement accessibles: contraintes de temps et de lieu. En dehors des grandes villes, il peut être difficile de trouver facilement des praticiens pour prendre en charge ces patients.

Toutes ces prises en charge dont la liste est loin d'être exhaustive, ne sont pas standardisées et leurs utilisations dépendront du pays, du praticien et du patient.

La prise en charge du TDAH repose sur une prise en charge non médicamenteuse mais aussi médicamenteuse dans certains cas, que nous allons décrire ci-après. Le seul

principe actif commercialisé en France est le méthylphénidate. Dans d'autres pays, nous pouvons trouver d'autres principes actifs.

2.3.2. Prise en charge médicamenteuse

En France, seul le méthylphénidate possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement du TDAH. Plusieurs formes commerciales existent dont des formes à libération immédiate (RITALINE®), à libération prolongée (RITALINE LP®, CONCERTA LP®) et à libération modifiée (QUASYM LM®) (2 phases : pente ascendante abrupte ressemblant à une libération immédiate puis augmentation des concentrations plasmatiques environ 3h plus tard suivie d'une diminution progressive).

La première AMM française date de 1995 et la première commercialisation de 1996 pour la Ritaline®.

Selon les résumés des caractéristiques du produit (RCP) (36), « *le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.*

Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement chez l'enfant. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient.

Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure : des antécédents de troubles de l'attention (attention limitée), une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG (ElectroEncéphaloGramme) anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées. Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge. Une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les

mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant ».

Le méthylphénidate n'est donc pas clairement indiqué en première intention dans la prise en charge du TDAH et n'est pas indiqué pour les enfants de moins de 6 ans.

Seule la Ritaline® 10mg possède également une indication 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.

Quelle que soit la forme galénique, le méthylphénidate fait partie de la famille des stupéfiants et est donc soumis à des conditions de prescriptions et de délivrances particulières :

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

En plus de répondre aux exigences réglementaires des stupéfiants, la prescription de méthylphénidate est initiale hospitalière annuelle (PIH) réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (36). Le renouvellement mensuel peut, en revanche, être fait par un médecin généraliste. En cas de renouvellement, le méthylphénidate ne peut être délivré par le pharmacien que sur présentation simultanée de l'ordonnance de renouvellement et de l'original de la prescription initiale annuelle datant de moins d'un an.

Le méthylphénidate fait d'autre part partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1er avril 2008 pour lesquels le médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance.

La posologie utilisée doit être la plus faible possible en début de traitement et doit être adaptée progressivement en fonction de chaque enfant. L'efficacité du méthylphénidate dans les TDAH est démontrée dès 0,3mg/kg/j. La posologie quotidienne maximale recommandée est de 60mg/j.

Au bout d'un mois d'utilisation, le traitement doit être interrompu en cas d'absence d'amélioration. Une fois par an (souvent pendant les grandes vacances scolaires), le méthylphénidate doit être interrompu pour réévaluer son utilité (36).

La RCP du méthylphénidate ne comporte pas de limite supérieure d'âge. Son utilisation n'est cependant pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH, la sécurité d'emploi et l'efficacité n'étant pas établies dans cette classe d'âge. L'utilisation chez l'adulte n'est pas clairement contre-indiquée car non présente dans le paragraphe « contre-indications » du RCP.

Pour conclure, nous voyons que la prescription de méthylphénidate est très encadrée tant au niveau des indications de prescription qu'au niveau réglementaire.

Nous allons maintenant entrer plus en détails dans les caractéristiques propres au méthylphénidate : pharmacodynamie, données d'efficacité et de sécurité.

3. Le méthylphénidate

3.1. Données pharmacologiques

3.1.1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du méthylphénidate n'est pas clairement décrit dans les RCP, et le conditionnel est utilisé : « *il augmenterait la concentration des monoamines (DA et NA) dans la fente synaptique* » (36). Ce mécanisme d'action soutiendrait l'hypothèse neurobiologique décrite plus haut, selon laquelle les patients TDAH souffriraient d'une mauvaise régulation du relargage synaptique des monoamines entraînant un déficit synaptique en DA (Dopamine) et NA (Noradrénaline).

Ces hypothèses de mécanisme d'action sont reprises dans différentes publications (20, 37, 38). L'augmentation de la concentration des monoamines dans la fente synaptique passerait par une inhibition de la recapture de la DA et de la NA par blocage des protéines de transport correspondantes.

La relation entre le mode d'action et l'effet clinique chez l'Homme n'est pas complètement élucidée et peut sembler paradoxale. Selon les RCP (informations disponibles au grand public), (36) il est supposé que l'effet du méthylphénidate est dû à l'activation de la forme réticulée du tronc cérébral ainsi que du cortex (lieux de régulation de l'attention, de l'hyperactivité et de l'impulsivité (20)). Son activité sur le système nerveux central est d'intensité moyenne avec une prédominance sur les effets psychiques par rapport aux effets moteurs (12).

3.1.2. Classe pharmacologique

Le RCP décrit le méthylphénidate comme un psychostimulant, sympathomimétique d'action centrale.

Comme tout sympathomimétique, le méthylphénidate a comme structure chimique de base, la phényléthylamine (37). La noradrénaline est hydroxylée au niveau du cycle

benzène et du carbone β . L'amphétamine et le méthylphénidate ne sont pas substitués au niveau du cycle benzène. Ils agissent de manière sympathomimétique indirecte. L'absence de groupe hydroxyle et d'un carbone α alkyle facilite en outre sa diffusion dans le système nerveux central (37).

Sa structure chimique est semblable à l'amphétamine (Figure 5).

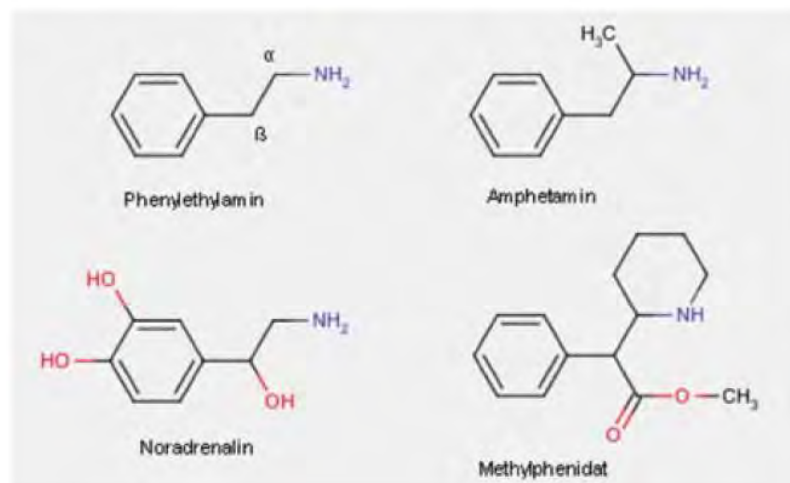


Figure 5 : Structure chimique de certains sympathomimétiques.

La terminologie « psychostimulant amphétaminique » est décriée car non officielle.

Le terme amphétamine est cité une seule fois dans le RCP dans la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » : « *le méthylphénidate peut donner des résultats faussement positifs lors de la recherche d'amphétamines, en cas de contrôle anti-dopage* ».

L'ANSM (L'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé) parle de « propriétés pharmacologiques identiques à celles des amphétaminiques » (39), la HAS parle de « structure chimique apparentée à l'amphétamine » (2) ou encore de « structure chimique de type amphétaminique » (40).

Son action centrale est bien mentionnée dans les RCP et dans sa classification ATC (Anatomique Thérapeutique et Chimique) (36,41). Son action périphérique, n'est en revanche pas mentionnée pourtant diverses publications (42–46) et les notifications d'effets indésirables témoignent d'une action au niveau cardiovasculaire. De plus, selon une étude du laboratoire Novartis, réalisée à la demande de l'ANSM, "Investigation of the effect of d,l

methylphenidate and ritanilic acid at the 5-HT_{2B} receptor”, le méthylphénidate serait un agoniste faible des récepteurs 5HT_{2B} (39). La stimulation du récepteur 5-HT_{2B} présent sur les valves mitrales et aortiques est estimée responsable de l'induction de valvulopathies cardiaques dans l'espèce humaine (47–49).

3.1.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique dépendra de la forme galénique : libération immédiate ou libération prolongée. Pour simplifier, nous parlerons seulement des données communes à toutes les formes commerciales de méthylphénidate (36).

L'effet du premier passage hépatique est important. La biodisponibilité systémique n'atteint que 30% de la dose. La biotransformation passe par la carboxylestérase CES1A1 (désestérification). L'activité thérapeutique semble due essentiellement à la substance inchangée.

L'élimination est principalement urinaire (90% de la dose excrétée). On ne retrouve quasiment pas de méthylphénidate sous forme inchangée dans les urines (<1%). La majeure partie de la dose est excrétée sous forme d'acide alpha-phényl 2 pipéridine acétique, principal métabolite. Les concentrations plasmatiques maximales varient notablement d'une personne à l'autre et sont proportionnelles à la dose administrée.

D'une manière générale, les psychostimulants à libération lente optimisent le taux, la quantité et la durée pendant laquelle un stimulant occupe les transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline (20).

Pour conclure sur les données pharmacologiques du méthylphénidate, nous voyons que son mécanisme d'action n'est pas officiellement établi même si diverses publications reprennent les hypothèses des RCP.

Il existe toujours des controverses liées à son caractère amphétaminique et son activité périphérique qui ne sont pas clairement approuvées par les Agences du Médicament ni par les firmes pharmaceutiques commercialisant le méthylphénidate.

3.2. Données d'efficacité

La Commission de la Transparence a attribué un Service Medical Rendu « important » (critères dépendant de la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué et des données propres au médicament dans une indication donnée : effets indésirables, efficacité, intérêt pour la santé publique etc. (50)) pour toutes les spécialités contenant du méthylphénidate.

L'Amélioration du Service Médical Rendu (progrès thérapeutique apporté (50)) est quant à elle de type II (importante) pour la RITALINE®, de type IV (mineure) pour la RITALINE LP® et le CONCERTA LP®, et de type V (inexistante, absence de progrès thérapeutique) pour le QUASYM® LP, dernière spécialité mise sur le marché (40).

Une quatrième spécialité à base de méthylphénidate à libération immédiate et prolongée a obtenu une AMM en 2011 mais n'est pas encore commercialisée (MEDIKINET® et MEDIKINET LM®, HAC Pharma).

Au Royaume-Uni, le NICE a réalisé en 2009 une revue des données de la littérature comparant le méthylphénidate au placebo ou à l'absence de traitement psychostimulant ou au traitement combiné (méthylphénidate + prise en charge psychosociale) (40).

Sur 21 études d'une durée de 3 semaines à 2 ans il a été observé :

- Une diminution plus importante des symptômes du TDAH, des troubles du comportement et une amélioration clinique globale avec le méthylphénidate par rapport au placebo ;
- Une efficacité du traitement combiné et du méthylphénidate seul, comparable sur les symptômes du TDAH, l'état émotionnel et l'efficacité personnelle ;
- Une différence en faveur du traitement combiné d'après l'évaluation par les parents du trouble du comportement à la fin du traitement.

Pour cette revue de la littérature, la grande diversité des échelles utilisées rend difficile l'interprétation des résultats.

Une revue de la littérature des études portant sur l'issue à long terme du TDAH (2 ans ou plus) a été réalisée par des équipes de recherche Américaine, Anglaise et Française et

publiée en 2012 (51). Le but était d'identifier l'impact à long terme de toute prise en charge sur le TDAH : pharmacologique et/ou multimodale. Les critères étudiés étaient :

- Les aspects académiques ;
- Le comportement antisocial,
- La conduite de véhicule ;
- L'usage de substances psychoactives non prescrites/comportements addictifs ;
- L'obésité ;
- L'emploi ;
- Le recours aux services ;
- L'estime de soi et le fonctionnement social.

Les résultats ont montré un effet bénéfique de la prise en charge sur tous les aspects étudiés en comparaison à des patients TDAH non pris en charge. En revanche, il est à noter que ces prises en charge amélioraient tous ces critères sur le long terme mais ne permettaient pas d'obtenir un niveau de gêne égal à des témoins non TDAH. Cette conclusion rejoint une pensée du Pr Bruno Falissard : « Le méthylphénidate est un traitement symptomatique. Cela signifie qu'il ne va pas « guérir » le trouble de l'attention mais simplement aider le patient » (11).

Aux Etats-Unis dans les années 1990, une large étude randomisée a été menée par le National Institute of Mental Health afin de tester l'efficacité des différents traitements du TDAH (52). L'étude MTA (Multimodal Treatment Study of ADHD) a duré 14 mois, a été menée sur six sites différents et a inclus 597 patients âgés de 7 à 10 ans et diagnostiqués comme souffrant du TDAH. Les enfants ont été randomisés dans quatre groupes :

- Traitement par psychostimulant (surtout du méthylphénidate) dont la dose était ajustée en fonction de la réponse de l'enfant testée à l'aveugle par des observateurs indépendants ;
- Thérapie comportementale seule ;
- Combinaison des deux thérapies ;
- Groupe témoin, adressé à des médecins généralistes sans consigne spécifique ni obligation de suivi. Dans ce groupe, la plupart des enfants recevaient aussi des psychostimulants.

Six critères de jugement ont été évalués à l'aide de différents outils :

- L'amélioration des symptômes du TDAH ;
- Les symptômes d'agressivité et d'opposition ;
- Le relationnel ;
- L'anxiété et la dépression ;
- La relation parents-enfants ;
- Les performances académiques.

A l'issue des 14 mois, l'amélioration des symptômes du TDAH était plus importante pour les groupes 1 et 3 sans qu'il n'y ait de différences significatives entre les deux groupes. Cette étude largement médiatisée à l'époque concluait donc à la supériorité du traitement par les psychostimulants. Cependant, au terme des 14 mois, le traitement par les psychostimulants n'avait pas d'incidence sur les performances scolaires.

Cette étude prévoyait également un suivi sur le long terme de cette même cohorte d'enfants jusqu'à l'adolescence soit à deux, trois et huit ans. Au terme des 14 mois d'étude, tous les enfants ayant reçu un traitement contrôlé (soit les trois premiers groupes) avaient été laissés libre de poursuivre le traitement avec leur médecin généraliste. La plupart des enfants qui avaient reçu des psychostimulants ont effectivement continué à en recevoir.

A deux ans, 93% des enfants ont été évalués et il a été observé une persistance de la supériorité du traitement pharmacologique associé ou non à une thérapie comportementale par rapport aux autres stratégies thérapeutiques sur les symptômes du TDAH.

A trois ans, 84% des enfants de 10 à 13 ans ont été évalués. Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les quatre groupes.

A huit ans, 75% des enfants ont été évalués. De même qu'à 36 mois, il n'a pas été observé de différence entre les groupes.

Les enfants ne prenant plus de traitement au terme des 8 ans d'études, allaient généralement aussi bien que les patients qui étaient toujours sous traitement. De là s'est posée la question de savoir si un traitement supérieur à 2 ans demeurait bénéfique et nécessaire pour tous. A ce niveau, l'étude MTA montre que les adolescents qui s'en sortent le mieux du point de vue social et scolaire sont ceux qui au moment de l'entrée dans l'étude entre sept et neuf ans bénéficiaient déjà d'un environnement social plus favorable. De plus, parmi les enfants diagnostiqués TDAH entre 7 et 9 ans, les seuls qui ont atteint à 13 ans un niveau scolaire similaire aux enfants du groupe témoin sont ceux dont la mère avait fait des études universitaires (le niveau d'éducation du père n'est pas mentionné dans cette étude) (3).

En conclusion de cette étude, le suivi sur le long terme a montré que la différence entre les quatre groupes disparaissait au bout de 3 ans, que les enfants en moyenne amélioraient leurs performances avec le temps mais qu'elles étaient toujours inférieures par rapport aux enfants non TDAH et que la poursuite du traitement par psychostimulants à l'adolescence ne diminuait en rien les risques de délinquance et de toxicomanie (53). Il ne faut pas oublier que le TDAH est très souvent associé à d'autres troubles tels que l'anxiété, la dépression et des difficultés d'insertion sociale, or les psychostimulants n'ont aucune efficacité sur ces troubles alors que les interventions non médicamenteuses sont souvent efficaces (53).

Pour conclure, l'efficacité du méthylphénidate sur le trouble de l'attention et la réussite scolaire ne fait apparemment aucun doute sur le court terme.

Sur le long terme, les données sont moins nombreuses et montrent que finalement le traitement n'apportait plus de bénéfices après 2-3 ans d'utilisation et que même si les performances des enfants traités s'amélioraient, elles restaient inférieures aux enfants non TDAH.

L'environnement social influence la survenue du TDAH mais aussi son évolution. Si le TDAH persiste à l'âge adulte dans 30 à 80% des cas selon les études, la présence d'un comportement antisocial et de troubles psychiques chez les parents représente un facteur de risque vis-à-vis de cette persistance (3).

3.3. Données de sécurité

Depuis 2006, beaucoup de questions sont posées par les Autorités de Santé Françaises et Européennes concernant la sécurité d'utilisation de méthylphénidate comme traitement du TDAH et son rôle dans l'apparition de troubles cardiovasculaires (54).

Au niveau national, l'ANSM est l'autorité compétente en matière de Pharmacovigilance. Elle assure la mise en œuvre et coordonne le système national de Pharmacovigilance. Au niveau régional, les CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance) assurent le recueil, l'analyse et la transmission des effets indésirables à l'ANSM. Tous les mois, les représentants de chaque CRPV se réunissent à l'ANSM pour le Comité Technique de Pharmacovigilance (55).

En 2006, l'ANSM a mis en place un suivi national de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance compte tenu des risques neuropsychiatriques, cérébrovasculaires, cardiovasculaires, des effets possibles sur la croissance et la maturation sexuelle mais aussi des risques d'abus et d'usage détourné. Ce suivi national est coordonné par un centre Régional de Pharmacovigilance.

En 2007, la Commission Européenne s'est référée au CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) pour organiser des études sur la sécurité d'utilisation du méthylphénidate (54).

En 2009, l'EMA (European Medicines Agency) a conclu que le rapport bénéfice/risque du méthylphénidate dans ses indications d'AMM était favorable mais que plus de données sur le long terme étaient nécessaires chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte (54). Un Plan de Gestion des Risques européen commun à l'ensemble des spécialités contenant du méthylphénidate a également été mis en place. Il repose principalement sur une étude d'utilisation, des études sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate à long terme et sur des mesures d'informations des prescripteurs (56).

En réponse au CHMP, l'équipe de recherche ADDUCE (Attention Deficit hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects) a vu le jour. Cette étude a pour objectif d'évaluer les effets indésirables du méthylphénidate dans une population d'adultes et d'enfants. Elle comporte 3 axes (12) :

- Etude rétrospective de cohorte à partir de bases de données ;
- Etude prospective de cohorte longitudinale sur 2 ans ;
- Etude comparative en cross-over pour les patients exposés plus de 3 ans comparés à des patients non exposés, ajustée à l'âge.

A ce jour, les résultats de cette étude n'ont pas été publiés.

La Commission de la Transparence a été saisie le 22 mai 2012 par le Directeur Général de la Santé compte tenu des inquiétudes sur les effets à long terme du méthylphénidate et du risque de détournement d'usage. Le service médical rendu des spécialités contenant du méthylphénidate a été réévalué ainsi que les conditions d'utilisation de ces spécialités dans le TDAH. Le service médical rendu par les spécialités à base de méthylphénidate reste « important » dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.

La prescription de méthylphénidate doit respecter strictement l'indication autorisée par l'AMM et ne concerner que les TDAH, à l'exclusion des autres troubles du comportement. Le diagnostic de TDAH doit être établi selon les critères du DSM-V ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète de l'enfant.

La Commission prend acte des effets indésirables du méthylphénidate et reste préoccupée par ses effets à long terme, liés à sa structure amphétaminique.

Enfin, la Commission recommande la mise en place d'outils d'information à destination des patients, des familles et des professionnels de santé sur le méthylphénidate (40).

La même année, une lettre d'information a été envoyée aux professionnels de santé, par les trois laboratoires détenteurs d'autorisation de mise sur le marché en France rappelant les conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation des médicaments contenant du chlorhydrate de méthylphénidate ainsi que des recommandations de surveillance de ses effets indésirables (cardiovasculaires, neuropsychiatrique,

cérébrovasculaire, surveillance de la courbe poids-taille, surveillance du risque d'usage détourné, d'abus ou dépendance) (57).

Le CRPV coordonnateur du suivi national de PharmacoVigilance des spécialités contenant du méthylphénidate présente régulièrement en Comité Technique les résultats de ce suivi. A ce jour les données les plus récentes analysées par ce CRPV et rendues disponibles au grand public sont les suivantes (12,39) :

- Cas Français enregistrés dans la banque nationale de PharmacoVigilance (BNPV) entre le 01/01/2011 et le 31/12/13 ;
- Cas Français notifiés aux laboratoires :
 - o Novartis du 01/11/11 au 31/10/13 ;
 - o Janssen-Cilag du 01/10/11 au 31/10/13 ;
 - o Shire du 11/10/11 au 31/10/13 ;
- Cas Français enregistrés dans la BNPV et par les laboratoires depuis la commercialisation du méthylphénidate jusqu'au 31/12/2011 ;
- Cas internationaux – rapports périodiques de Pharmacovigilance des laboratoires (PSUR) :
 - o Novartis : du 01/11/2010 au 31/10/2011 ;
 - o Janssen-Cilag : du 11/10/2010 au 10/10/2011 ;
 - o Shire : 11/10/2010 au 10/10/2011.

Voici un résumé de ces données.

3.3.1. Données Françaises de PharmacoVigilance entre 2011 et 2013

Un effet indésirable « grave » est défini comme étant un effet :

- Létal ;
- Ou susceptible de mettre la vie en danger ;
- Ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ;
- Ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ;
- Ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Le nombre de cas notifiés en France dans la BNPV et par les laboratoires ont été les suivants entre 2011 et 2013 (Tableau 1) :

| | 2011 | | 2012 | | 2013 | | 2011-2013 | |
|-----------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|----------------------|
| | Nombre cas total | Cas graves | Nombre cas total | Cas graves | Nombre cas total | Cas graves | Nombre cas total | Cas graves |
| Novartis | 42 | 12 (29%) | 41 | 15 (37%) | 25 | 6 (24%) | 108 | 33 (31%) |
| Janssen | 22 | 6 (27%) | 38 | 3 (8%) | 32 | 7 (22%) | 92 | 16 (17%) |
| Shire | 32 | 2 (6%) | 44 | 3 (7%) | 77 | 9 (12%) | 153 | 14 (9%) |
| BNPV | 48 | 21 (44%) | 38 | 17 (45%) | 50 | 20 (41%) | 136 | 58 (42%) |
| TOTAL | 144 | 41 (28%) | 161 | 38 (24%) | 184 | 42 (23%) | 489 | 121 (23%) |

Tableau 1 : Cas notifiés en France sur trois ans, des trois laboratoires et de la BNPV (12, 39).

Entre 2012 et 2013, les données Françaises de PharmacoVigilance issues de la BNPV et des laboratoires retrouvent 120 prescriptions (35%) « hors AMM » sur des critères d'indication et d'âge. On observe en moyenne 3% de prescription chez l'enfant de moins de 6 ans ainsi que 25% chez les plus de 18 ans.

Selon la classification du dictionnaire MedDRA, les SOCs (System Class Organ) les plus représentés sont entre 2012 et 2013:

- Les « affections neuropsychiatriques » (35%) telles que des troubles du comportement et des céphalées ;
- Les « lésions, intoxications et complications liées aux procédures » telles que les erreurs d'ingestion, de prescription et de délivrance (12,8%) ;

- Les « affections de la peau et du tissu sous-cutané » (12,5%) telles que des atteintes des phanères.

Deux cas de décès ont été rapportés sur cette même période chez des patients adultes (mésusage et suicide).

Les « affections cardiaques et vasculaires » représentent 4,6% des notifications avec majoritairement des tachycardies (5 cas) et des palpitations (4 cas). Une étude prospective publiée en 2014 sur une cohorte danoise d'enfants met en évidence une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires chez les enfants atteints de TDAH traités par psychostimulants par rapport aux enfants atteints de TDAH non traités (58). Sur la période considérée, 2 cas de valvulopathie et 2 cas d'HTAP ont été notifiés. Ces observations présentaient des facteurs confondants ne permettant pas de conclure au rôle du méthylphénidate. Une étude de 2012 menée par Ginsberg Y et al (59) chez 50 patients adultes avec un suivi sur 52 semaines confirme l'augmentation de la fréquence cardiaque et l'augmentation de la pression artérielle.

Suite à ces données, l'ANSM demande à ce que le rôle du méthylphénidate soit précisé dans l'apparition possible d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathie, en particulier par des données précises sur son mécanisme d'action.

Pour rappel, le méthylphénidate est un agoniste des récepteurs 5-HT_{2B} avec une affinité faible, d'après une étude du laboratoire Novartis. La stimulation du récepteur 5-HT_{2B} présent sur les valves mitrales et aortiques est estimée responsable de l'induction de valvulopathies cardiaques dans l'espèce humaine par stimulation du développement et de l'activité des fibroblastes présents dans le tissu valvulaire (47–49). La stimulation des fibroblastes entraîne la production et l'accumulation de protéines de type collagène conduisant ainsi à une infiltration fibreuse des valves et des cordages.

Il est à noter que le benfluorex MEDIATOR®, dérivé amphétaminique, a été retiré du marché en 2009 suite à la confirmation du risque de valvulopathies graves. Son métabolite actif, la nor-fenfluramine était un agoniste entier vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2B} (60).

3.3.2. Données Françaises de PharmacoVigilance depuis la commercialisation du méthylphénidate au 31/12/2011

On note entre la commercialisation du méthylphénidate (1996) et le 31/12/2011, 813 notifications d'effets indésirables en France, issues de la BNPV et des bases de pharmacovigilance des laboratoires. En additionnant les notifications de 2012 et 2013, nous trouvons 1158 notifications (Tableau 2).

| | Jusqu'en 2011 | 2012 | 2013 | Total 2012-2013 | Total 1996-2013 |
|-----------------|---------------|------------|------------|-----------------|-----------------|
| Novartis | 632 | 41 | 25 | 66 | 889 |
| Janssen | | 38 | 32 | 70 | |
| Shire | | 44 | 77 | 121 | |
| BNPV | 181 | 38 | 50 | 88 | 269 |
| TOTAL | 813 | 161 | 184 | 345 | 1158 |

Tableau 2 : Nombre de notifications en France depuis la commercialisation du méthylphénidate jusqu'au 31 décembre 2013 (12,39).

Nous observons sur deux ans, entre 2012 et 2013, 30% de l'ensemble des notifications recensées depuis les 17 années de commercialisation.

La représentation de l'évolution des notifications avec méthylphénidate dans la BNPV montre que le nombre de notifications en 2011 a été multiplié par deux par rapport au nombre moyen de notifications depuis sa commercialisation (Figure 6).

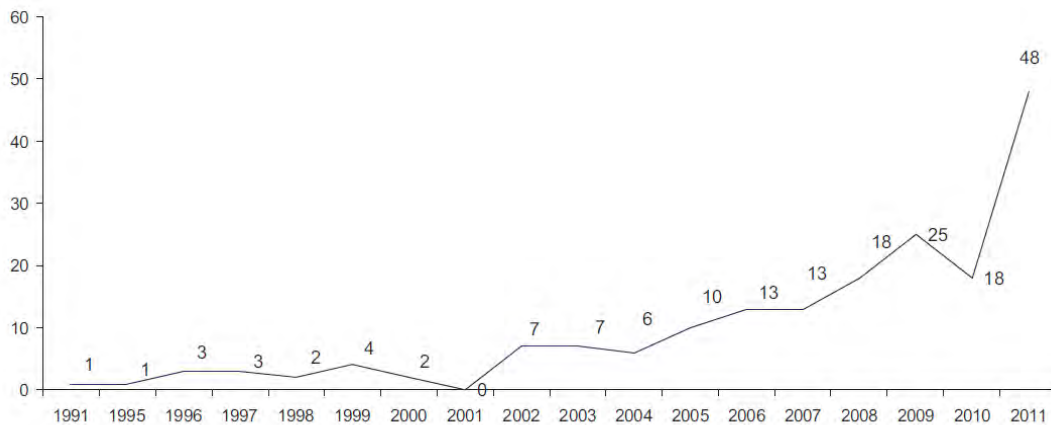


Figure 6 : Evolution du nombre de notifications avec méthylphénidate dans la BNPV depuis sa commercialisation au 31/12/2011 (12).

Entre les données de la BNPV et des laboratoires, nous remarquons que, depuis sa commercialisation, les notifications concernant les « affections neuropsychiatriques » sont prépondérantes (36%) et majoritairement représentées par des troubles du comportement, des crises convulsives, des céphalées et des migraines (12). En second plan nous retrouvons « les affections de la peau et du tissu sous-cutané » (13%) essentiellement représentées par des atteintes des phanères. Les affections cardiovasculaires représentent 8% des notifications dont des effets indésirables graves essentiellement chez l'adulte avec des pathologies ischémiques et des troubles tensionnels. Les troubles rythmiques cardiaques sont également décrits (tachycardie sinusale, extrasystoles, fibrillation auriculaire...). Le mésusage est non négligeable avec 7% des notifications (12).

Le profil d'effets indésirables est le même quelle que soit la forme commerciale de méthylphénidate.

Dans la BNPV, depuis la commercialisation du méthylphénidate, les notifications concernent 80% d'enfants et 20% d'adultes. L'âge moyen des enfants est de 10 ans et demi \pm 3 ans. 113 garçons sont concernés contre 30 filles (12).

Les déclarations dans le cadre d'une utilisation hors AMM représentent 42.5% des notifications. Elles correspondent à 31.5% des notifications chez l'enfant et 84,2% des notifications chez l'adulte (Figure 7) (12).

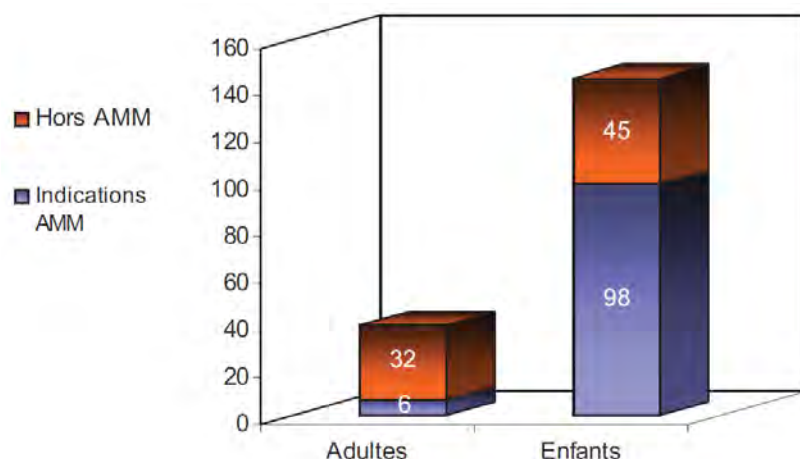


Figure 7 : Comparaison du nombre de notifications hors AMM avec méthylphénidate dans la BNPV française depuis sa commercialisation au 31/12/2011.

3.3.3. Données internationales de Pharmacovigilance des trois firmes pharmaceutiques détentrices d'AMM

Ces données sont issues des rapports périodiques de Pharmacovigilance (PSUR) (Tableau 3).

| | Octobre 2010 - Octobre 2011 | |
|---------------------|-----------------------------|-----------|
| | Cas | Décès |
| Quasym® LP | 115 | 0 |
| Ritaline® | 2568 | 13 |
| Concerta® LP | 2104 | 21 |
| TOTAL | 4787 | 34 |

Tableau 3 : Données générales couvrant la période des PSUR d'octobre 2010 à octobre 2011 (12).

Depuis sa commercialisation, au niveau international, on estime 27,1 millions patients-année traités par méthylphénidate.

Entre 2010 et 2011, on recense 4787 observations.

Les « affections psychiatriques » (23,4%) et les « affections du système nerveux » (16,5%) sont les plus fréquemment rapportées. Les « affections cardiaques et vasculaires » arrivent en 8^{ème} position avec 3,7% des notifications.

Suite à la présentation de ce suivi national de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance en Comité Technique de l'ANSM le 08/07/2014, les conclusions suivantes ont été rendues :

- La poursuite du suivi national mais présentation en Comité Technique seulement si de nouvelles données de sécurité nécessitent d'être discutées ;
- La difficulté de mettre en place des études prospectives évaluant le risque cardiovasculaire et les effets sur le long terme ;
- Une augmentation des prescriptions de méthylphénidate en France mais toujours très inférieure aux autres pays Européens ainsi qu'aux Etats-Unis ;
- La remontée au niveau Européen des « risques potentiels » du PGR devant être reclassés en « risques identifiés ».

En conclusion, des questionnements existent depuis 2006 sur l'utilisation du méthylphénidate et les risques sur le long terme aux niveaux neuropsychiatriques, cérébrovasculaires, cardiovasculaires, sur la croissance et la maturation sexuelle mais aussi des risques d'abus et d'usage détourné liés à sa structure chimique.

Au niveau national, un suivi de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance est en cours depuis 2006 et au niveau Européen un Plan de Gestion des Risques existe depuis 2009. Une étude d'évaluation des effets du méthylphénidate sur le long terme chez l'enfant et l'adulte est en cours depuis 2012 (12).

Nous pouvons retenir que majoritairement les effets indésirables les plus rencontrés au niveau national et international sont les « affections psychiatriques » tels que tics, dépression, nervosité et les « affections du système nerveux » tels que céphalées, vertige,

somnolence. Les « affections cardiaques et vasculaires » sont minoritaires (environ 4% des notifications) mais existent.

Le nombre de notifications augmente en même temps que les prescriptions. Nous pouvons remarquer que les notifications Françaises de 2012 et 2013 représentent 30% des notifications totales enregistrées en France depuis la commercialisation du méthylphénidate.

Les notifications nationales depuis sa commercialisation concernent 20% d'adultes pour 80% d'enfants. Entre 2012 et 2013, nous retrouvons 37% de prescriptions hors AMM selon des critères d'âge et d'indications. Sur cette même période, 15% des notifications de la BNPV correspondent à un détournement à visée de toxicomanie.

Le suivi national se poursuit et les résultats de l'étude européenne ADDUCE sont vivement attendus.

4. Objectif

Face aux multiples controverses entourant le méthylphénidate et le Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans hyperactivité, l'objectif de cette étude était d'évaluer le ressenti des prescripteurs face à la prescription de méthylphénidate chez l'enfant notamment au niveau de sa structure chimique, de sa place dans la prise en charge du TDAH, de son efficacité, de ses effets indésirables et de son arrêt. Il s'agit d'une étude exploratoire réalisée auprès d'un petit effectif de praticiens.

5. Méthode

5.1. Choix d'une étude qualitative

Afin de mieux comprendre la position des médecins face à la prescription de méthylphénidate le choix d'une étude qualitative s'est imposé à nous.

Les méthodes qualitatives ont d'abord été utilisées par les sciences humaines et sociales. On les voit apparaître dans le domaine médical à partir des années 1990. La recherche qualitative ne cherche pas à quantifier ou à mesurer, elle consiste à recueillir des données verbales permettant alors une démarche interprétative (61).

Cette étude s'est basée sur la réalisation d'entretiens semi-directifs conduits auprès de médecins spécialistes : pédopsychiatres et neuropédiatres.

5.2. Choix des entretiens semi-directifs

L'entretien semi-directif est une technique qualitative de recueil d'informations. Le caractère semi-directif sous-entend qu'il n'est ni entièrement ouvert ni entièrement fermé. Un certain nombre de thèmes prédéfinis sont abordés avec la personne interviewée, dans le but qu'elle puisse parler ouvertement et dans l'ordre qui lui convient. L'intervieweur peut poser des questions auxquelles l'interviewé ne vient pas par lui-même (62).

5.2.1. Réalisation d'un questionnaire préalable

Nous avons réalisé un questionnaire court de 7 questions qui n'était pas transmis à l'avance aux médecins prescripteurs mais seulement au moment de l'entretien. Avant de débiter le recrutement des médecins, le questionnaire a été validé par un pédopsychiatre auquel nous avons présenté notre projet.

Les questions étaient générales (Annexe 3) et centrées sur le méthylphénidate utilisé dans la prise en charge du TDAH et non sur la pathologie elle-même. Ce questionnaire impliquait que l'interviewé soit habitué à prescrire ce médicament.

5.2.2. Recrutement des médecins

Une vingtaine de pédopsychiatres ont été sollicités une première fois par mail. Nous avons choisi de prendre rendez-vous avec ceux ayant répondu favorablement à la demande. Nous avons également contacté des neuropédiatres qui, de par leur spécialisation dans les troubles de l'apprentissage, sont amenés à suivre un nombre important de patients TDAH dans notre secteur géographique.

Le recrutement s'est fait par mail et par téléphone, à chaque fois une explication succincte du projet était donnée. La date du rendez-vous était déterminée soit par le praticien soit via le secrétariat.

Nous avons interviewé 4 pédopsychiatres et 3 neuropédiatres exerçant en Centre Hospitalo-Universitaire, en Centre Médico-Psychologique et en Clinique. En diversifiant les spécialités et les lieux d'exercice nous avons pour objectif de recueillir des ressentis différents.

5.2.3. Réalisation et retranscriptions des entretiens semi-directifs

Les 7 entretiens ont été réalisés entre la fin du mois d'avril 2015 et la fin du mois de juillet 2015. Ils se sont déroulés sur le lieu de travail de quatre praticiens et par téléphone pour trois autres praticiens. La durée des entretiens a varié entre 14 minutes et 1h pour une durée moyenne de 28 minutes. Les entretiens téléphoniques étaient plus courts que les entretiens sur place. Cinq entretiens ont été enregistrés à l'aide d'un dictaphone numérique. Les 2 autres entretiens ont fait l'objet de notes écrites. Chaque entretien débutait par une présentation succincte du projet. Une évaluation approximative du nombre de patients suivis pour TDAH et du nombre de patients sous méthylphénidate par rapport au nombre global d'enfants suivis était demandée avant de débiter le questionnaire. Certaines questions supplémentaires pouvaient être posées pour avoir plus de précisions sur un sujet.

Les retranscriptions ont été réalisées le jour même ou dans les jours qui suivaient l'entretien afin d'obtenir un résultat le plus fidèle possible à l'entretien. Les données non verbales (hésitation, ton, gestes...) n'ont pas été retranscrites.

6. Résultats

6.1. Caractéristiques des praticiens interviewés

Nous avons donc interrogé quatre pédopsychiatres et trois neuropédiatres.

Le suivi des patients sera différent selon la spécialité. La pédopsychiatrie permet de poser le diagnostic de TDAH et d'engager un traitement médicamenteux si nécessaire tout en suivant l'évolution de l'enfant à travers sa prise en charge multimodale.

Le neuropédiatre posera le diagnostic, entamera un traitement médicamenteux et adressera l'enfant en milieu libéral pour poursuivre la prise en charge non médicamenteuse, tout en ayant les comptes rendus de l'évolution de l'enfant sous traitement transmis par les confrères. Dans les deux cas, les enfants devenus adultes et dont le méthylphénidate a été arrêté sont perdus de vue.

Dans notre étude, la population de patients TDAH était plus faible pour les pédopsychiatres que pour les neuropédiatres.

Les pédopsychiatres de l'étude exerçaient en CHU et/ou en CMP. Un des pédopsychiatres interviewé était spécialisé dans l'autisme. Ses expériences avec le méthylphénidate remontaient à il y a quelques années.

Deux neuropédiatres exerçaient dans le même service du CHU et un neuropédiatre exerçait à la fois en clinique et au CHU (Tableau 4).

| Nom du médecin | Sexe | Spécialité | Lieu d'exercice | Population de patients TDAH |
|------------------|-------|---|--------------------|---|
| Médecin A | Homme | Pédopsychiatre- spécialisé dans l'autisme | CHU | Pas d'enfant TDAH actuellement- Prescripteur de méthylphénidate « par procuration » |
| Médecin B | Femme | Pédopsychiatre | CHU et CMP | 1-2 enfants TDAH suivis et sous méthylphénidate |
| Médecin C | Femme | Pédopsychiatre | CMP | 5-8 enfants TDAH. Proportion de patients traités non connue |
| Médecin D | Femme | Pédopsychiatre | CMP | 300 enfants dans le centre. 10% d'enfants TDAH : 1/3 mis sous méthylphénidate par le CMP ; 1/3 mis sous méthylphénidate par un confrère ; 1/3 sans traitement |
| Médecin E | Homme | Neuropédiatre | CHU | 600-700 enfants suivis. 350-400 enfants TDAH dont 150 sous méthylphénidate |
| Médecin F | Femme | Neuropédiatre | CHU | |
| Médecin G | Homme | Neuropédiatre | Clinique et CHU | 1000 patients (enfants et jeunes adultes) TDAH dont 40% sous méthylphénidate |

Tableau 4 : Caractéristiques des praticiens interviewés

6.2. Synthèse des réponses données

6.2.1. Qu'est-ce que le méthylphénidate pour vous ?

La première question a été posée pour savoir à quelle classe pharmacologique les praticiens attribuaient le méthylphénidate. Les réponses reprennent les données de la littérature : il est à la fois une amphétamine, un dérivé amphétaminique, un psychostimulant

proche d'une amphétamine sans en être une et un psychostimulant non assimilé à une amphétamine. Dans tous les cas, il reste un traitement efficace pour la prise en charge du TDAH.

6.2.2. Quelle place a-t-il dans la prise en charge du TDAH ?

La deuxième question avait pour but de déterminer si dans la pratique courante, la place du méthylphénidate était réservée à la deuxième intention et pour quel type de patient il était utilisé. Tous les spécialistes interrogés étaient unanimes : il doit être utilisé en dernier recours après échec des prises en charge multimodale et viendra toujours compléter ce type de prise en charge. Il sera réservé aux cas les plus sévères où l'enfant voit sa situation scolaire et familiale mises en péril malgré des capacités intellectuelles normales ou supérieures à la normale et plusieurs essais de méthodes rééducatives, psychothérapeutiques, etc. L'âge de l'enfant et ses comorbidités sont à prendre en compte. Dans le cas de l'autisme, lorsque les symptômes du TDAH sont bien différenciés des troubles autistiques, le méthylphénidate facilite les interactions avec l'entourage et la famille et rend plus accessibles les autres symptômes de l'enfant.

Le méthylphénidate est parfois utilisé en première intention dans des situations très rares d'urgence, souvent pour des patients avec troubles cognitifs importants, en grande souffrance, où le méthylphénidate permettra de casser un cercle vicieux, de laisser le temps de commencer une prise en charge annexe et de réguler des situations critiques ou que le TDAH rend critique.

6.2.3. Avez-vous eu dans votre carrière des patients en échec sous méthylphénidate ?

L'effet immédiat du méthylphénidate est très bien décrit dans la littérature et aussi par les praticiens interviewés : il peut avoir un effet « miraculeux » en transformant radicalement une vie familiale. Cependant, des échecs de traitement existent mais sont peu décrits, c'est pour cela que la troisième question a été posée. La proportion et la cause de ces échecs sont variables. Plusieurs types d'échec nous été rapportés :

- Le traitement ne montre pas d'efficacité dès le début. L'échec n'est pas forcément total, on voit une légère amélioration des comportements de l'enfant mais qui sont insuffisants. La balance bénéfice/risque devient négative,
- Un échec de traitement car des effets indésirables apparaissent,
- Un traitement efficace au début mais qui s'essouffle au bout de plusieurs mois d'utilisation malgré le réajustement de dose par rapport au poids et le changement de spécialité.

Certaines familles peu convaincues dès la mise en route du traitement peuvent ne pas être satisfaites de l'effet ou encore amplifier les effets indésirables de leur enfant (type anxiété). Ces échecs ou ces insuffisances d'efficacité ne s'expliquent pas totalement. Les prescripteurs ne peuvent pas avoir à portée de mains tous les bilans requis, tous les bons prédictors d'une prescription qui va éventuellement être efficace ou pas. En cas d'échec ou d'inefficacité, aucune autre alternative médicamenteuse n'est disponible en France. L'enfant poursuivra tout de même la prise en charge multimodale.

Les cas les plus sévères, avec troubles cognitifs ou troubles oppositionnels importants dont les stratégies ambulatoires et médicamenteuses ne fonctionnent pas, peuvent être adressés à des structures spécialisées telles que les ITEP (Institut Thérapeutique Educatif Pédagogique). Ces patients-là sont alors perdus de vue par les praticiens sauf en cas de nouvelles sollicitations pour envisager une reprise du traitement de la part du personnel s'occupant des prises en charges multimodales, des ITEP ou des services sociaux.

6.2.4. Avez-vous déjà arrêté un traitement par méthylphénidate pour effets indésirables ?

Selon les praticiens, les effets indésirables sous méthylphénidate se voient mais ne constituent pas une préoccupation majeure. Nous avons voulu savoir si ces effets indésirables pouvaient être une raison d'arrêt du méthylphénidate. Selon les réponses données, il semble que si le méthylphénidate est utilisé dans les bonnes indications et à des posologies correctement ajustées au poids, les effets indésirables deviennent rares.

Principalement, les effets indésirables décrits pour lesquels le méthylphénidate a été arrêté sont :

- Les tics de la face,

- Le syndrome dépressif,
- La perte d'appétit et l'amaigrissement,
- Les hallucinations,
- Les éruptions cutanées.

Des tentatives de suicide nous ont également été rapportées dans des contextes de syndrome dépressif ainsi que des recrudescences de crises d'épilepsie chez des patients épileptiques et des effets paradoxaux tels qu'une irritabilité et des tocs.

Deux praticiens nous ont fait part de troubles cardiovasculaires type accès de tachycardies, palpitations et hypertension (sous Ritaline® mais persistante après l'arrêt du médicament). Le suivi cardiologique est réalisé tous les mois par le médecin qui renouvelle la prescription, souvent un médecin généraliste.

Un cas de ralentissement voire d'un arrêt de la croissance nous a été rapporté chez un enfant qui était sous méthylphénidate en continu après échec de l'arrêt pendant le week-end et les vacances scolaires. Il devait être arrêté pendant au moins un mois pour réévaluation mais les parents l'ont réintroduit au bout de quinze jours car l'enfant était trop difficile au quotidien. Le patient a été adressé aux endocrinologues. Son évolution n'était pas encore connue au moment de l'entretien car le cas était très récent.

6.2.5. Quand décidez-vous d'arrêter un traitement par méthylphénidate ?

Comme nous l'avons vu, le méthylphénidate n'est pas indiqué « à vie » car ne doit pas être utilisé chez l'adulte. Cependant, les conditions d'arrêt du traitement ne sont pas clairement décrites, d'où cette cinquième question.

Les praticiens interrogés sont unanimes. Le traitement dure quelques années, est souvent débuté autour de l'âge de 6-8 ans et l'arrêt est envisagé à la préadolescence-adolescence. La question de l'arrêt du traitement est posée dès l'introduction et est discutée avec les parents. Lorsque le traitement est efficace pendant l'enfance on ne cherche pas à l'arrêter jusqu'à l'arrivée de l'adolescence. Si des effets indésirables apparaissent, il sera évidemment interrompu, quel que soit l'âge du patient. L'arrêt, tout comme l'instauration du méthylphénidate, est fondé sur la symptomatologie clinique. L'ensemble des bilans réalisés à l'introduction sont répétés lorsque l'arrêt est envisagé, tant au niveau clinique qu'au

niveau scolaire. Du fait des recommandations d'interrompre le traitement pendant les vacances d'été, le traitement est réévalué à chaque rentrée scolaire : quelle est la prise en charge réalisée ? Quels sont les progrès de l'enfant ? Quelles sont ses comorbidités ?

Certains enfants demandent à arrêter : soit pour effets indésirables qu'ils trouvent gênants (perte d'appétit), soit parce qu'ils se sentent capables de maîtriser leur trouble. D'autres enfants ont bien conscience de leurs troubles mais n'arrivent pas à se contrôler malgré leur volonté, ce qui peut entraîner une grande souffrance. Nous pouvons presque parler de dépendance psychologique car certains patients ont peur d'arrêter.

Même si le méthylphénidate est arrêté, les autres prises en charge rééducative et psychothérapeutique sont continuées. L'hyperactivité disparaît souvent au collège mais l'inattention reste, même à l'âge adulte avec des troubles de l'organisation ou une impulsivité.

L'arrêt comme l'introduction du méthylphénidate sont très subjectifs et dépendent à la fois de l'évaluation du clinicien mais aussi des parents et des enseignants.

6.2.6. Au cours de votre carrière, avez-vous vu une évolution des prescriptions de méthylphénidate ? Si oui quelle en est la raison d'après-vous ?

Nous remarquons une forte augmentation du nombre de boîtes de méthylphénidate vendues ces dix dernières années et donc des prescriptions. Nous avons alors posé la question aux praticiens s'ils avaient vu une évolution de leurs prescriptions au cours de leur carrière et quelles en étaient les raisons selon eux. Tous les prescripteurs ont vu une augmentation de leurs prescriptions, plus ou moins variable mais pas si importante que les chiffres énoncés plus haut. Cette augmentation serait due à plusieurs raisons :

- Il y a eu ces vingt dernières années une évolution culturelle générale en pédopsychiatrie dans le sens d'une prescription plus facile mais qui reste toujours très prudente (quelle que soit la pathologie), en deuxième intention, après avoir recherché et agi sur des dimensions relationnelles, éducatives ou environnementales,

- Une évolution de la connaissance du TDAH, de son diagnostic et des conséquences d'un mauvais diagnostic, de sa prise en charge, qui n'étaient pas forcément abordés pendant les études de médecine,
- Une meilleure connaissance du méthylphénidate grâce aux formations des laboratoires et des expériences de chacun,
- Une pression des lobbies des associations de parents, des médias, des parents, même si beaucoup de parents restent réticents à la prescription lorsque sont annoncés la lourdeur du bilan pré-thérapeutique, son indication (car il n'existe pas de traitement curatif donc on ne devrait pas utiliser de médicament) etc. On remarque aujourd'hui une banalisation du trouble et une sollicitation plus « facile » à laquelle les prescripteurs savent dire non si l'indication n'est pas appropriée.

De manière toujours très prudente, nous voyons également un élargissement des prescriptions chez les enfants autistes, dans des cas particuliers de TDAH bien différenciés des troubles autistiques.

Les effets immédiats du méthylphénidate sont indiscutables et la prescription reste réservée aux cas les plus critiques. Les prescripteurs interrogés ne s'interdisent plus de prescrire et le méthylphénidate est même considéré comme un « outil de liberté ». La prescription reste très raisonnée, l'utilisation en première intention avant toute prise en charge multimodale est très rare et réservée aux cas les plus urgents.

Dans la majorité des cas, lorsque que le diagnostic est posé, la question de la prescription de méthylphénidate se posera après échec des méthodes psychothérapeutiques, rééducatives, tout en sachant que ce traitement ne sera que transitoire.

6.2.7. Pouvez-vous me décrire quelques cas marquants de patients TDAH traités par méthylphénidate ?

La dernière question avait pour but d'amener le prescripteur à partager avec nous quelques une de ses expériences cliniques avec le méthylphénidate. Nous avons demandé aux praticiens s'ils avaient en tête des cas marquants d'enfants traités par méthylphénidate. Un seul praticien nous a répondu négativement. Majoritairement les cas décrits étaient positifs, c'est-à-dire que la mise sous traitement a fortement amélioré la vie de l'enfant tant au niveau familial que scolaire. On nous a décrit des enfants dont la trajectoire de vie a été

modifiée sous traitement, des enfants pour lesquels le méthylphénidate a permis de les réintégrer dans un cursus scolaire et leur a permis de prendre conscience et de contrôler leur trouble, jusqu'à demander l'arrêt du médicament. La mise en route d'un traitement par méthylphénidate chez un patient autiste dont les troubles autistiques et le TDAH étaient bien dissociés a permis de transformer la vie familiale en quelques jours, les parents ont vu leurs interactions avec leur enfant complètement modifiées. Dans ces cas-là, les praticiens sont « adulés » par les parents.

Côté négatif, nous pouvons retenir deux cas de patients devenus toxicomanes dont le traitement a dû être interrompu, un enfant ayant cassé le bras de son instituteur dans une réaction d'excitation et des cas d'échecs de traitement pour des patients diagnostiqués TDAH mais dont la mise sous traitement est trop tardive, 3-4 ans après le début des prises en charge multimodale.

Majoritairement, les cas marquants décrits spontanément étaient des cas où le méthylphénidate a montré une grande efficacité.

7. Discussion

7.1. Intérêts et limites de l'étude

7.1.1. Intérêts de l'étude

Toutes les controverses qui entourent le méthylphénidate nous ont incités à interroger les praticiens prescripteurs, premiers intéressés par ces polémiques. L'utilisation d'entretiens individuels semi-directifs nous a paru la méthode la plus adaptée pour apprécier la position du médecin prescripteur dans la véritable pratique clinique en se dédouanant des données scientifiques. A notre connaissance, aucune étude utilisant cette méthodologie n'a été publiée à ce jour. Il s'agit d'un travail original et exploratoire qui nous a permis de recueillir le ressenti des prescripteurs.

Par ailleurs, cette étude montre l'intérêt de la pharmacologie sociale. En effet, aujourd'hui le médicament, en plus de sa composante purement médicale et scientifique, est un fait de Société. Le TDAH et le méthylphénidate en constituent un très bon exemple. Cette approche plus neutre par rapport aux faits scientifiques nous a permis de réfléchir à la place réelle du médicament dans cette pathologie et aux enjeux d'une médicalisation de l'enfant.

7.1.2. Limites de l'étude

La zone géographique restreinte et les praticiens dont les pratiques cliniques sont comparables ont constitué une limite méthodologique. Le faible échantillon de praticiens interrogés n'est donc peut-être pas représentatif du reste de la population médicale. En interrogeant des praticiens de spécialités différentes nous voulions confronter des ressentis opposés et expliquer les raisons du positionnement de chacun. Dans une étude qualitative le nombre de participant n'est pas défini à l'avance, le recueil de données s'arrête à saturation des données lorsque les interviews réalisées n'apportent plus d'informations. Même si le pool de patients suivis et traités varie énormément entre les spécialistes, tous ont une utilisation très raisonnée du méthylphénidate et pour des cas cliniques similaires, nous avons donc atteint une saturation au bout du sixième entretien. Le seul praticien qui s'est

démarqué est celui exerçant en clinique (7^{ème} entretien) mais c'est aussi celui qui avait le moins de temps à nous accorder. Nous aurions dû nous rapprocher d'autres cliniciens pour confronter son point de vue.

Le phénomène de désirabilité sociale peut aussi se retrouver dans des situations de face à face, comme les entretiens, dans laquelle l'interviewé a tendance à donner la meilleure image de lui-même (63). La qualité de l'authenticité des réponses n'est donc pas totalement garantie.

Enfin, compte tenu du faible effectif de l'échantillon, l'analyse qualitative n'a pas été réalisée. Seule une synthèse des données a été présentée. La faible variété des pratiques rendait également difficile la mise en évidence de thèmes et sous-thèmes à intégrer dans une grille d'analyse.

7.2. Discussion

7.2.1. Controverses autour du TDAH et du méthylphénidate

De multiples controverses entourent le Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité et son traitement médicamenteux par méthylphénidate. Cette polémique semble accentuée par le fait que le TDAH soit considéré actuellement comme le trouble psychiatrique le plus fréquent chez l'enfant.

Bien que décrit depuis plusieurs décennies, l'étiologie du trouble n'est pas toujours clairement définie. On parle de thèse neurobiologique : anomalies au niveau du cortex préfrontal avec une mauvaise régulation du relargage synaptique de dopamine et de noradrénaline, d'héritabilité du TDAH, et de l'influence de divers facteurs environnementaux. Le diagnostic du TDAH ne repose pas sur une mesure de marqueurs biologiques mais sur une interprétation du comportement de l'enfant selon divers critères diagnostiques, diverses échelles d'évaluation et selon divers professionnels : médecins spécialistes, enseignants, parents. Le diagnostic est alors subjectif et peut varier selon les sujets. Le nombre d'enfants diagnostiqués et d'enfants sous traitement médicamenteux

varie énormément selon les pays : la prévalence du TDAH chez les enfants serait de 7 à 10% aux Etats-Unis contre 3 à 5% en Europe (2). La consommation calculée de méthylphénidate rapportée à la population est la plus élevée en Islande suivie du Canada et des Etats-Unis (2). Ces données sont difficilement transposables d'un pays à l'autre car chaque pays comporte des différences au niveau des méthodes de prise en charge, par exemple, les structures telles que les CMP n'existent pas obligatoirement dans tous les pays ni même en France où leur répartition n'est pas homogène sur l'ensemble du territoire. De plus, le méthylphénidate est le seul traitement médicamenteux indiqué dans le TDAH disponible en France, ce qui n'est pas le cas dans d'autres pays. Par ailleurs, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a rendu, fin juillet 2015, un avis favorable pour une Autorisation de Mise sur le Marché de guanfacine (INTUNIV®, agoniste sélectif des récepteurs alpha 2A-adrénergiques) dans le traitement du TDAH chez l'enfant de 6 à 17 ans lorsque les autres traitements ne sont pas adaptés ou tolérés ou inefficaces. Son arrivée sur le marché français n'est pas encore connue (64).

La mise en place d'un traitement médicamenteux dans le cadre du TDAH, ne fait pas suite à une plainte du patient mais à une plainte par procuration émanant des parents et du corps enseignant (11). Le méthylphénidate est à l'origine de multiples questionnements : sa structure chimique est décriée, son mécanisme d'action n'est pas clairement défini, ses effets sur le long terme sont très peu décrits alors qu'il existe depuis les années soixante aux Etats-Unis, et que ses effets indésirables sont à l'origine d'un suivi national de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance depuis 2006 en France. Face à ces multiples controverses grandissantes avec l'augmentation du taux de prescription au cours de ces dix dernières années, nous avons choisi d'évoquer le sujet avec les premiers concernés, les médecins prescripteurs. Le questionnaire utilisé dans cette étude avait pour but de comprendre comment les praticiens percevaient le méthylphénidate : structure chimique et classe pharmacologique, place dans la prise en charge du TDAH, efficacité, retentissement de ses effets indésirables et critères de décision de son arrêt.

Le caractère amphétaminique du méthylphénidate n'est pas clairement établi par les Autorités du Médicament : il est à la fois un dérivé amphétaminique et un apparenté aux amphétamines, ce que l'on retrouve à l'interrogation des praticiens. Certains répondent même que c'est une amphétamine. Même si son caractère amphétaminique n'est pas

approuvé par nos Autorités, tous les questionnements sur ses effets sur le long terme qui ont entraîné la mise en place d'un suivi national de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance sont liés à son caractère amphétaminique : risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires, cérébrovasculaires, effets possibles sur la croissance et la maturation sexuelle et risques d'abus et d'usage détourné. En effet, la structure chimique du méthylphénidate et son mécanisme d'action sont proches de l'amphétamine.

7.2.2. Place du méthylphénidate dans la prise en charge du TDAH

Les indications du méthylphénidate sont très restrictives. Selon l'AMM, il doit être réservé aux patients diagnostiqués TDAH âgés de 6 ans et plus dans le cadre d'une prise en charge globale après échecs des mesures correctives seules. La décision d'utiliser ce médicament doit se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

Le diagnostic clinique n'est pas complètement standardisé puisque plusieurs nomenclatures ainsi que plusieurs échelles d'évaluation existent. Par ailleurs, le TDAH seul est rare et est très souvent accompagné de diverses comorbidités, en effet 50 à 90% des enfants atteints de TDAH ont au moins une comorbidité (2). Principalement, les comorbidités associées au TDAH sont les troubles de l'apprentissage, les troubles oppositionnels avec provocation, les troubles envahissant du développement, l'anxiété et la dépression. Les conséquences des symptômes du TDAH pour le patient sont diverses (2) : elles sont de l'ordre sociales (interactions difficiles avec leurs pairs, agressivité, manque de compréhension, etc.), scolaires (troubles de l'apprentissage), familiales (mauvaises relations familiales, plus de punitions) et personnelles (faible estime de soi, conduites à risques). Chaque enfant est différent et le praticien prescripteur devra évaluer l'impact de chacun des symptômes avant de prescrire du méthylphénidate.

Malgré ces difficultés de diagnostic, quelle que soit la spécialité du praticien interrogé, le méthylphénidate demeure réservé aux cas les plus sévères où l'enfant voit sa situation scolaire et familiale mise en péril malgré des capacités intellectuelles normales ou supérieures à la normale et après échec des prises en charge multimodales. La prescription de première intention reste rarissime mais peut se voir dans les cas les plus extrêmes de

grande souffrance familiale, personnelle et scolaire. Le méthylphénidate permettra alors de casser un cercle vicieux et améliorer la mise en route des prises en charge psychoéducatives.

7.2.3. Efficacité du méthylphénidate

En accord avec la littérature, les praticiens ont déclaré à l'unanimité que les effets immédiats du méthylphénidate étaient très bénéfiques. Cette efficacité immédiate manifeste, masque les échecs qui pourtant existent. En effet, les praticiens interrogés ont tous vécus des échecs de traitement, souvent rencontrés dans des contextes similaires : patients avec des comorbidités très sévères, essoufflement de l'effet après plusieurs années de traitement malgré une optimisation des posologies, patients pris en charge tardivement ou encore apparition d'effets indésirables. Ces patients en échec de traitement poursuivent les prises en charge annexe mais aucun autre traitement médicamenteux ne peut être proposé, ils sont alors perdus de vue par les praticiens prescripteurs ne conduisant pas les prises en charge psychoéducatives. Ces patients sont parfois adressés à des structures spécialisées type ITEP (Institut Thérapeutique Educatif Pédagogique).

7.2.4. Effets indésirable du méthylphénidate

Les effets indésirables sous méthylphénidate sont connus des prescripteurs et ne semblent pas être une préoccupation majeure car leur surveillance est bien codifiée. Par ailleurs, certains prescripteurs ont rapporté que plusieurs effets indésirables étaient réversibles à l'arrêt du traitement, comme par exemple le retard staturo-pondéral.

D'après les données des bases de Pharmacovigilance, le nombre de notifications augmente avec les années, parallèlement au nombre de prescriptions. Depuis sa commercialisation et jusqu'en 2013, 1158 notifications ont été enregistrées en France (Banque Nationale de Pharmacovigilance et firmes pharmaceutiques (12, 39)). Il est important de noter que 30% des notifications relevées depuis le début de commercialisation du méthylphénidate en France, ont été déclarées entre 2012 et 2013. Les effets indésirables les plus souvent retrouvés sont majoritairement des affections neuropsychiatriques tels que les troubles du comportement, les tics, les céphalées et les vertiges ; les affections de la peau et des tissus

sous cutanés tels que des atteintes de phanères et des rashes, urticaires et les troubles d'ordre général tels que les anorexies et les inefficacités de traitement.

Les affections cardiovasculaires représentent 8% des effets indésirables notifiés, depuis la commercialisation du méthylphénidate, avec majoritairement des tachycardies sinusales et des hypertensions artérielles (12, 39). Le méthylphénidate étant un agoniste faible des récepteurs 5-HT_{2B} (39), le risque de valvulopathies ne peut être exclu. L'état cardiovasculaire du patient doit être surveillé en cours de traitement (mesure de la pression artérielle et du pouls à chaque adaptation posologique et au minimum tous les six mois) (36). Un ECG systématique n'est pas indiqué avant la mise sous traitement mais une évaluation de l'état cardiovasculaire et des antécédents du patient (personnels et familiaux) sont à rechercher (2). Tous les praticiens interrogés ont déjà arrêté un traitement pour effets indésirables, principalement pour des effets neuropsychiatriques mais aussi pour des pertes d'appétit et des cassures de la courbe staturo-pondérale. Le suivi cardiologique est réalisé tous les mois par le médecin qui renouvelle la prescription. La question des effets indésirables possibles sur le long terme n'a pas été abordée pendant les entretiens, les praticiens ne suivant plus leurs patients après l'arrêt du méthylphénidate. Un des médecins interrogés nous a tout de même fait part « d'une certaine crainte pour l'avenir » lorsqu'il prescrivait du méthylphénidate.

7.2.5. Arrêt du méthylphénidate-Devenir du patient à l'âge adulte

Le méthylphénidate ne comporte pas d'AMM chez l'adulte, son utilisation n'est pas indiquée mais pas non plus contre-indiquée. Le traitement par méthylphénidate doit donc s'arrêter à l'âge adulte, cependant la durée de traitement n'est pas définie par les recommandations. Selon l'avis de la commission de la transparence de 2012, l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate (plus de 12 mois), n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées (2), ce qui renforce le fait que les études sur le long terme sont très rares malgré l'ancienneté du principe actif. Selon l'AMM, le traitement est habituellement interrompu pendant ou après la puberté et doit être arrêté au moins une fois par an pour réévaluation (36). Les critères d'arrêt du traitement ne sont donc pas clairement décrits. Selon les spécialistes interrogés,

la décision d'arrêt du méthylphénidate reste subjective et repose sur les mêmes critères cliniques que la décision d'introduire ce traitement. L'arrêt du méthylphénidate est souvent envisagé à la puberté. Dans certains cas, c'est l'adolescent qui demandera à l'arrêter car il se sentira capable de maîtriser son trouble et aura pris conscience des bienfaits du médicament. Une fois le méthylphénidate arrêté, les prises en charge psychothérapeutiques peuvent être continuées si nécessaires. Dans certains cas le patient sera complètement perdu de vue, on ne saura donc pas si le bénéfice apporté par le méthylphénidate lors de son parcours scolaire perdurera dans sa vie personnelle et professionnelle future.

Nous pouvons évaluer le bénéfice du traitement sur le court terme puisqu'il est visible et quantifiable mais après l'arrêt nous ne pouvons pas savoir ce que ce sont devenus ces patients anciennement traités : arrivent-ils à un niveau socio-économique, professionnel similaire aux personnes non TDAH? Ou à un niveau supérieur aux personnes TDAH non traitées pharmacologiquement ? L'étude MTA menée sur le long terme, a montré que le traitement n'apportait plus de bénéfices après 2-3 ans d'utilisation et que même si les performances des enfants traités s'amélioraient, elles restaient inférieures aux enfants non TDAH (53). De plus, il ne faut pas oublier que divers facteurs environnementaux sont à l'origine de l'apparition des symptômes du TDAH. L'environnement social influence la survenue du TDAH mais aussi son évolution. Si le TDAH persiste à l'âge adulte dans 30 à 80% des cas selon les études, la présence d'un comportement antisocial et de troubles psychiques chez les parents représente un facteur de risque vis-à-vis de cette persistance (3). Ces critères-là ne peuvent alors pas être influencés par le méthylphénidate.

7.2.6. Evolution des prescriptions de méthylphénidate

En France entre 1996 et 2004, l'utilisation du méthylphénidate est restée quasi confidentielle et ne cesse d'augmenter depuis. Entre 2005 et 2011, on note une augmentation de 107% du nombre de boîtes de méthylphénidate vendues en ville et à l'hôpital. En terme de nombre de traitement annuel toutes spécialités confondues, on note une augmentation de 123% entre 2005 et 2011. Le corollaire entre la sortie des formes galéniques à libération prolongée et l'augmentation des prescriptions est évident, l'influence des laboratoires pharmaceutiques ne peut être négligée sur ce point. Selon le BMJ, 37% des sites internet relatifs au TDAH ont reçu des subventions de la part des industries

pharmaceutiques (65). D'un point de vue épidémiologique, il est difficile d'expliquer cette si forte augmentation des prescriptions au cours des dernières années.

En plus de la question de l'influence des laboratoires pharmaceutiques sur la prescription, d'autres arguments sont avancés par les praticiens interrogés :

- Une évolution culturelle générale en pédopsychiatrie ces vingt dernières années, dans le sens d'une prescription plus facile mais qui reste toujours très prudente (quelle que soit la pathologie), dans la deuxième intention, après avoir recherché et agit sur des dimensions relationnelles, éducatives ou environnementales,
- Une évolution de la connaissance du TDAH, de son diagnostic, des conséquences d'un mauvais diagnostic et de sa prise en charge, qui n'étaient pas toujours abordés pendant les études de médecine,
- Une banalisation du trouble et une sollicitation plus « facile » à laquelle les prescripteurs savent dire non si l'indication n'est pas la bonne.

Si les praticiens interrogés dans notre étude, ont une prescription très raisonnée, ce résultat peut-il être extrapolé au niveau national ? Nous ne pouvons pas exclure totalement le fait que certains praticiens prescrivent plus facilement du méthylphénidate « faute de mieux », c'est-à-dire lorsque les structures et les praticiens permettant les prises en charge multimodales sont difficiles d'accès. Les prescriptions hors AMM pour des enfants de moins de 6 ans ou de plus de 18 ans existent et se voient dans 35% des notifications françaises de Pharmacovigilance entre 2012 et 2013 (39). Les notifications relevées entre l'année de sa commercialisation (1996) et le 31/12/2011 concernent 20% d'adultes et 80% d'enfants.

Certains avancent comme hypothèse que cette sur-prescription est consécutive à une méconnaissance du trouble et à la difficulté de représentation médicale du TDAH en France (13), ce qui est contre l'argument cité précédemment par les praticiens interrogés. D'autres pensent que l'environnement des enfants a beaucoup changé ces dernières décennies (66) et a influencé leurs comportements : les mères reprennent très tôt le travail après la naissance de leur enfant, accroissement de la pression scolaire, tout comme le temps d'exposition aux écrans, temps de sommeil en baisse, nombreuses stimulations et sollicitations peu adaptées à l'âge, divertissement survalorisé au détriment du goût de l'effort. Aux USA, la question de l'exposition prolongée aux écrans a fait l'objet d'une recherche approfondie et il en a résulté des recommandations de l'American Academy of

Pediatrics (67) : proscrire la télévision et les jeux vidéo de la chambre de l'enfant, interdire les écrans aux enfants de moins de 2 ans, toujours être avec l'enfant lorsqu'il regarde la télévision et limiter le temps total d'exposition aux écrans à une ou deux heures par jour.

Aujourd'hui aucune explication claire ne peut justifier à elle seule l'augmentation des prescriptions de méthylphénidate. Les symptômes qui définissent aujourd'hui le TDAH sont décrits depuis la fin du XIX^e, sous différentes terminologie qui ont évolué au cours des années : certains parlent de « débilite motrice », « dysharmonie », « anormalité de caractère », « hyperkinésie », « turbulence », « instabilité ». Côté anglophone se développent les termes de « Behavior Disorders », « Hyperkinesie », « Minimal Brain Dysfunction » (68). Les différentes versions du DSM permettent de synthétiser ces différentes terminologies et de définir un consensus dans la description du trouble. La définition du trouble dans le DSM a elle aussi évolué à chaque nouvelle version. Le terme TDAH apparait dans le DSM IV en 1994, soit 30 ans après la commercialisation du méthylphénidate aux Etats-Unis et au moment de sa commercialisation en France. L'élargissement des définitions peut être aussi à l'origine d'une augmentation des diagnostics. Les recommandations de bonnes pratiques de la HAS publiées en février 2015 « Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité », participeront certainement à l'augmentation des diagnostics puisque leurs objectifs sont d'améliorer la mise en évidence de ce trouble par les médecins libéraux et d'améliorer leurs interactions avec leurs confrères habilités à poser le diagnostic et à prescrire le méthylphénidate.

Le DSM ainsi que l'échelle de Conners, échelle d'évaluation la plus utilisée par les praticiens européens, sont décriées (19,69) car sont sujets à des dérives et à des abus d'utilisation. Le Dr Patrick Landman, pédopsychiatre à Paris, fondateur de « stop-DSM », porte-parole des « anti-TDAH » craint une explosion des diagnostics « faux positifs » en France comme nous pouvons le voir aux Etats-Unis. Les trois symptômes comportementaux : hyperactivité, trouble de l'attention et impulsivité sont une évidence clinique. Leur réunion en revanche, sous le terme TDAH, serait arbitraire et non justifiée cliniquement. Leur association serait justifiée, d'après le Dr Landman, par le fait que ces symptômes peuvent être la cible d'un médicament « qui marche » sur le court terme : le médicament aurait créé

la maladie. Le TDAH serait une construction sociale dans le sens où plusieurs tendances et acteurs sociaux ont contribué à le créer et à le promouvoir : parents, enseignants, certaines associations d'usagers, firmes pharmaceutiques. Ce pédopsychiatre n'est pas opposé à la prescription, il considère que les difficultés familiales et scolaires d'un enfant sont à considérer et qu'une errance diagnostique sans véritable solution est préjudiciable. Dans ces cas, le méthylphénidate reste un soulagement pour les familles. Pour le Dr Landman, il faut dédouaner une pression sociale à la réussite académique et professionnelle toujours plus exigeante d'une véritable souffrance de l'enfant (69).

Dr Conners, auteur de l'échelle éponyme, s'est battu toute sa carrière pour faire reconnaître le TDAH. Aujourd'hui, au vue de la forte augmentation des diagnostics et des prescriptions, il évoque un « désastre national, justifié par une mise sous traitement à des niveaux sans précédents et non légitimes ». Il dénonce un mésusage de son échelle d'évaluation et l'influence néfaste des firmes pharmaceutiques (19).

L'utilisation très raisonnée et raisonnable du méthylphénidate qui émane des entretiens avec les prescripteurs reste en lien avec le fait que la prise en charge médicamenteuse du TDAH est essentielle pour certaines familles et leurs enfants et même considérée comme un « outil de liberté ». Majoritairement, les cas cliniques très rapidement décrits par les prescripteurs, étaient des cas où le méthylphénidate avait montré une grande efficacité tant au niveau scolaire que familial : réintégration scolaire, contrôle des symptômes, meilleures interactions familiales. Le retour des parents dans ces cas-là est très souvent gratifiant pour le prescripteur qui sera alors quasiment « adulé ».

En dehors du domaine médical, l'élasticité de cette psychopathologie et de ses diagnostics relève également du champ de la sociologie, en témoigne la thèse du Dr Dupanloup : « L'hyperactivité infantile : analyse sociologique d'une controverse socio-médicale » (68). L'hyperactivité est aujourd'hui banalisée dans la société, ainsi nous pouvons facilement accéder à des blogs décrivant des familles avec enfants hyperactifs (67, 68) ou encore des articles vulgarisés dans des journaux féminins (69, 70). Cette banalisation est le fruit des lobbies des associations de parents mais aussi des firmes pharmaceutiques. Cette banalisation peut être à l'origine d'une sollicitation plus marquée de certains parents envers les praticiens hospitaliers mais peut aussi entraîner une dé-stigmatisation du trouble

pouvant soulager certaines familles. Nous pouvons noter que les praticiens interrogés nous ont fait part d'un certain recul des parents lorsque l'idée d'une médication était émise.

Le Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité est un trouble psychiatrique très complexe, dont l'ensemble des symptômes sont associés à des degrés divers et très souvent accompagnés de multiples comorbidités. La définition même du trouble, son diagnostic et son traitement médicamenteux sont à l'origine de nombreux questionnements. Le sujet est d'autant plus sensible qu'il touche des enfants et serait même le trouble psychiatrique le plus fréquent dans cette population. Le sur-diagnostic comme le sous-diagnostic peuvent être délétères pour les enfants. Il faut se souvenir que le méthylphénidate ne « guérit pas » le TDAH et ne pourra pas influencer sur les comorbidités associées, il ne sera qu'un support aux autres prises en charge multimodales qui sont obligatoires. Les entretiens avec les prescripteurs nous ont permis de comprendre la véritable plus-value de ce médicament dans les cas les plus critiques et de le remettre à sa place de médicament de deuxième intention, pouvant engendrer des échecs de traitement.

Conclusion

La pharmacologie sociale étudie les interactions entre la Société et le médicament : quels effets exercent la Société sur le médicament ? Quels sont les effets du médicament sur la Société ? Dans cette étude, nous nous sommes intéressés au Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité considéré comme l'un des plus commun trouble psychiatrique de l'enfant, et à sa prise en charge pharmacologique. Le TDAH ou plus communément retrouvé sous le terme « d'hyperactivité infantile » est aujourd'hui un phénomène de société banalisé pouvant se retrouver dans des blogs ou des magazines féminins. Cependant, la définition ainsi que le diagnostic de ce trouble sont très complexes car non standardisés et dépendent de l'interprétation des comportements de l'enfant par diverses personnes : médecins, parents et enseignants, amenant alors une part de subjectivité.

Le méthylphénidate est le seul médicament indiqué en France dans la prise en charge de ce trouble. La structure chimique de ce psychostimulant classé comme stupéfiant, fait débat. Ses effets sur le long terme (efficacité et effets indésirables) sont peu décrits malgré l'ancienneté de la molécule alors que les résultats positifs de son effet sur le court terme abondent.

Les incertitudes qui entourent le méthylphénidate concernant son mécanisme d'action (central et périphérique), sa durée de traitement, sa place dans la prise en charge du TDAH et les augmentations de sa prescription, nous ont incités à prendre en compte des facteurs autres que cliniques et rationnels, qui jouent un rôle important lors de la prescription du médicament.

Les entretiens avec les neuropédiatres et les pédopsychiatres nous ont permis d'admettre que le méthylphénidate pouvait être considéré comme un outil de liberté pour certains enfants se retrouvant dans des situations très sévères de rejet familial et scolaire. Quel que soit le pool de patients suivi par les spécialistes interrogés, le méthylphénidate était toujours utilisé de manière très raisonnée pour des cas vraiment particuliers, en deuxième intention et seulement sur quelques années jusqu'à l'adolescence. Il reste, comme tout médicament, à l'origine d'effets indésirables pouvant entraîner l'arrêt du traitement et peut ne pas être efficace dès le début de son utilisation ou après plusieurs années. Le caractère exploratoire de notre étude ne nous autorise pas à extrapoler les résultats au niveau national. Nous ne

pouvons alors pas écarter l'hypothèse selon laquelle certains prescripteurs diagnostiqueront et prescriront plus aisément pour diverses raisons : méconnaissance du trouble par manque d'expériences, manque de structures et de professionnels appropriés pour une prise en charge multimodale, sollicitation parentale et/ou enseignante trop importante, etc. Pour consolider cette étude, il faudrait donc se diriger vers des structures hospitalières plus petites voire des médecins libéraux qui adressent leurs patients aux spécialistes hospitaliers et qui réalisent le renouvellement des prescriptions.

Même si nous sommes encore préservés en France, des sur-diagnosics et des sur-prescriptions, nous devons continuer à voir le méthylphénidate comme une aide certaine à des patients particuliers en grande souffrance mais aussi voir quel est le bénéfice réel pour l'enfant lui-même et l'adulte qu'il va devenir. En effet, l'enfant sous méthylphénidate dont le traitement est arrêté à l'adolescence est perdu de vue et son développement professionnel et personnel sont alors inconnus. Des études rétrospectives sur le devenir des patients anciennement traités seraient alors primordiales pour conforter le bénéfice de la mise sous traitement. Un suivi rigoureux des prescriptions et de ses effets indésirables restent nécessaires.

Le Comité des Médicaments à Usage Humain a rendu fin juillet 2015, un avis favorable pour une autorisation de mise sur le marché de la guanfacine (INTUNIV[®], agoniste sélectif des récepteurs alpha 2A-adrénergiques) dans le traitement du TDAH chez l'enfant de 6 à 17 ans lorsque les autres traitements ne sont pas adaptés, tolérés ou inefficaces. Un suivi Pharmaco-Epidémiologique et de PharmacoVigilance seront intéressants à initier car son arrivée sur le marché Français va certainement influencer les pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Montastruc JL. La Pharmacologie Sociale: une nouvelle branche de la Pharmacologie Clinique. *Thérapie*. 2002;57(5):420–6.
2. Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonne pratique- Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. 2014.
3. Gonon F, Guilé J-M, Cohen D. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité: données récentes des neurosciences et de l'expérience nord-américaine. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2010;58(5):273–81.
4. Le diagnostic - TDAH France [Internet]. [cited 2015 Apr 2]. Available from: <http://www.tdah-france.fr/-Le-diagnostic-.html>
5. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Antisocial Personality Disorder: Treatment, Management and Prevention [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2010 [cited 2015 May 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55345/>
6. Brassett-Harknett A, Butler N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. *Clin Psychol Rev*. 2007 Mar;27(2):188–210.
7. Wong ICK, Asherson P, Bilbow A, Clifford S, Coghill D, DeSoysa R, et al. Cessation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs in the Young (CADDY): A Pharmacoepidemiological and Qualitative Study [Internet]. Prepress Projects Limited; 2009 [cited 2015 Apr 2]. Available from: http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0008/64682/FullReport-ha13500.pdf
8. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2008;17(2):245–60.
9. Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *The Journal of clinical psychiatry*. 1997;59:50–8.
10. Epidémiologie du TDAH en France - Dr M. Lecendreux, Paris - TDAH France [Internet]. [cited 2015 Apr 2]. Available from: <http://www.tdah-france.fr/Epidemiologie-du-TDAH-en-France-Dr.html>

11. Falissard B. Les médicaments de l'attention: les doutes d'un praticien. *Esprit*. 2014;(1):34–43.
12. Centre Régional de Pharmacovigilance de Reims. Mise à jour de données de pharmacovigilance : Méthylphénidate. 2012 Sep.
13. Alberganti M. La consommation de Ritaline devient-elle excessive? [Internet]. *Science publique*. 2013. Available from: <http://www.franceculture.fr/emission-science-publique-la-consommation-de-ritaline-devient-elle-excessive-2013-06-28>
14. Hodgkins P, Setyawan J, Mitra D, Davis K, Quintero J, Fridman M, et al. Management of ADHD in children across Europe: patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. *European journal of pediatrics*. 2013;172(7):895–906.
15. American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed.* Washington, DC. 2013.
16. World Health Organization. *World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems- Tenth revision (2nd revision).* Geneva. 1993.
17. Prasad S, Arellano J, Steer C, Libretto SE. Assessing the value of atomoxetine in treating children and adolescents with ADHD in the UK. *Int J Clin Pract*. 2009 Jul;63(7):1031–40.
18. BOVET ZARETTI C, =Université de Franche-Comté. Besançon. FRA / com. Le trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention chez l'enfant en âge scolaire : aspect conceptuel et dépistage en médecine générale : à propos d'une série d'observations à AIR. 2007.
19. Schwarz A. The Selling of Attention Deficit Disorder - *NYTimes.com* [Internet]. [cited 2015 Jul 5]. Available from: <http://www.nytimes.com/2013/12/15/health/the-selling-of-attention-deficit-disorder.html?nytmobile=0>
20. Stahl SM. *Psychopharmacologie Essentielle*. Lavoisier;
21. Habib M. Le cerveau de l'hyperactif: entre cognition et comportement. *Développements*. 2011;9(3):26–40.
22. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997 Jan;121(1):65–94.
23. Sonuga-Barke EJS. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003 Nov;27(7):593–604.

24. Sonuga-Barke EJS. Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res*. 2002 Mar 10;130(1-2):29–36.
25. Volkow ND, Wang G-J, Newcorn J, Fowler JS, Telang F, Solanto MV, et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD. *Neuroimage*. 2007 Feb 1;34(3):1182–90.
26. Overtom CCE, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans JL, van Engeland H, Buitelaar JK, et al. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res*. 2003 Oct 17;145(1-2):7–15.
27. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 2005 juin;57(11):1313–23.
28. Heiser P, Heinzl-Gutenbrunner M, Frey J, Smidt J, Grabarkiewicz J, Friedel S, et al. Twin study on heritability of activity, attention, and impulsivity as assessed by objective measures. *J Atten Disord*. 2006 May;9(4):575–81.
29. Hay DA, Bennett KS, Levy F, Sergeant J, Swanson J. A twin study of attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions rated by the strengths and weaknesses of ADHD-symptoms and normal-behavior (SWAN) scale. *Biol Psychiatry*. 2007 Mar 1;61(5):700–5.
30. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev*. 2007 Mar;17(1):39–59.
31. Smith AK, Mick E, Faraone SV. Advances in genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2009 Apr;11(2):143–8.
32. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr*. 2007 Sep;96(9):1269–74.
33. McGowan PO, Sasaki A, D’Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009 Mar;12(3):342–8.
34. Cohen D. Probabilistic epigenesis: an alternative causal model for conduct disorders in children and adolescents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Jan;34(1):119–29.

35. Panksepp J. Can PLAY diminish ADHD and facilitate the construction of the social brain? *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 May;16(2):57–66.
36. Résumé des caractéristiques du produit - RITALINE 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2015 Jul 5]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60059081&typedoc=R>
37. Kappeler T. Methylphenidat: Basics für die Apotheke. [cited 2015 May 30]; Available from: http://www.farmaciasvizzer.ch/data/Oeffentlich/de/Publikationen/AKA-Publikationen/07_10_Methylphenidat_d.pdf
38. Arnsten AF. Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(11):2376–83.
39. Centre Régional de Pharmacovigilance de Reims. Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de méthylphénidate CONCERTA, QUASYM, RITALINE. Agence Nationale de Sécurité du Médicament; 2014 Aug.
40. Haute Autorité de Santé. 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 Mar.
41. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2015 Jul 5]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06BA04
42. Wilens TE, Hammerness PG, Biederman J, Kwon A, Spencer TJ, Clark S, et al. Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* [Internet]. 2005 [cited 2015 Apr 2]; Available from: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/2005-02381-015>
43. Fischer VW, Barner H. Cardiomyopathic findings associated with methylphenidate. *JAMA*. 1977 Oct 3;238(14):1497.
44. Figueredo VM. Chemical cardiomyopathies: the negative effects of medications and nonprescribed drugs on the heart. *Am J Med*. 2011 Jun;124(6):480–8.
45. Dadfarmay S, Dixon J. A case of acute cardiomyopathy and pericarditis associated with methylphenidate. *Cardiovasc Toxicol*. 2009 Mar;9(1):49–52.
46. Martinez-Raga J, Knecht C, Szerman N, Martinez MI. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2013 Jan;27(1):15–30.

47. Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS, Patterson JP, Corjay MH, Valentine PA, et al. Possible role of valvular serotonin 5-HT_{2B} receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Molecular pharmacology*. 2000;57(1):75–81.
48. Droogmans S, Kerkhove D, Cosyns B, Van Camp G. Role of echocardiography in toxic heart valvulopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jun;10(4):467–76.
49. Andrejak M, Tribouilloy C. Drug-induced valvular heart disease: an update. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 May;106(5):333–9.
50. Haute Autorité de Santé. Service Médical Rendu et Amélioration du Service Médical Rendu [Internet]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-lamelioration-du-service-medical-rendu-asmr. Consulté le 19/04/15
51. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC medicine*. 2012;10(1):99.
52. Group MC, others. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1999;56(12):1073.
53. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009;48(5):484–500.
54. Murray ML, Insuk S, Banaschewski T, Neubert AC, McCarthy S, Buitelaar JK, et al. An inventory of European data sources for the long-term safety evaluation of methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Oct;22(10):605–18.
55. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2015 Sep 4]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
56. ANSM. Methylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France - juillet 2013, ANSM. ansm.sante.
57. Methylphenidate- Rappel des conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation des médicaments contenant du chlorhydrate de méthylphénidate, ainsi que des recommandations de surveillance de ses effets indésirables [Internet]. ANSM; 2012. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux->

professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante

58. Dalsgaard S, Leckman JF, Mortensen PB, Nielsen HS, Simonsen M. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2015 Aug;2(8):702–9.
59. Ginsberg Y, Lindefors N. Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder: randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. *The British Journal of Psychiatry*. 2012;200(1):68–73.
60. ANSM. Propriétés pharmacologiques benfluorex - Benfluorex_Donnees-pharmacologiques-2.pdf [Internet]. 2010 [cited 2015 Sep 5]. Available from: file:///C:/Temp/Benfluorex_Donnees-pharmacologiques-2.pdf
61. Aubin-Auger I, Mercier A. Introduction à la recherche qualitative. *Exercer*, 2008;84 : 142-5. [Internet]. [cited 2015 Aug 16]. Available from: <http://dmg.medecine.univ-paris7.fr/documents/Cours/Outils%20methodo%20pour%20la%20these/introduction%20RQ%20Exercer.pdf>
62. Lefèvre N. L'entretien comme méthode de recherche - entre_meth_recher.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 16]. Available from: http://staps.univ-lille2.fr/fileadmin/user_upload/ressources_peda/Masters/SLEC/entre_meth_recher.pdf
63. Vilatte J-C. L'entretien comme outil d'évaluation. *Laboratoire Culture et communication, Université d'Avignon*. 2007;41–2.
64. Avis favorables pour 10 nouvelles AMM de médicaments et pour un premier vaccin contre le paludisme : retour sur la réunion de juillet 2015 du CHMP - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2015 Aug 1]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorables-pour-10-nouvelles-AMM-de-medicaments-et-pour-un-premier-vaccin-contre-le-paludisme-retour-sur-la-reunion-de-juillet-2015-du-CHMP-Point-d-Information>
65. Verkuil N, Perkins M, Fazel M. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMJ*. 2015;350:h2168.
66. Junier H. Les écrans rendent-ils hyperactifs ? [Internet]. Héloïse Junier. [cited 2015 May 30]. Available from: <http://heloisejunier.com/2014/05/24/les-ecrans-rendent-ils-hyperactifs/>

67. Brown A. Media Use by Children Younger Than 2 Years. *Pediatrics*. 2011 Nov 1;128(5):1040–5.
68. DUPANLOUP A. L'Hyperactivité infantile: analyse sociologique d'une controverse socio-médicale. 2004. Tese (Doutorado)–Université de Neuchâtel, Neuchâtel. 2004.[Links]; 2004.
69. TDAH : le marché de l'hyperactivité [Internet]. [cited 2015 Aug 2]. Available from: <http://blogs.mediapart.fr/blog/pitt-calaves/180215/tdah-le-marche-de-lhyperactivite>
70. Axel, un hyperactif dans la ville [Internet]. [cited 2015 Aug 2]. Available from: <http://axelenfanthyperactif.over-blog.com/>
71. Comment gérer un enfant hyperactif - Mon blog psycho [Internet]. [cited 2015 Aug 2]. Available from: <http://www.monblogpsycho.com/archives/2014/04/21/29706628.html>
72. Hyperactivité : de symptômes divers [Internet]. Version Femina. 2013 [cited 2015 Aug 2]. Available from: <http://www.femina.fr/Sante-Forme/Bien-etre/Hyperactivite-Les-adultes-aussi/Des-symptomes-divers>
73. Il est hyperactif [Internet]. Version Femina. 2012 [cited 2015 Aug 2]. Available from: <http://www.femina.fr/Famille/Enfant/Faut-il-donner-du-magnesium-aux-enfants/Il-est-hyperactif>

ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques du DSM-V (2013)

Chaque sous-type clinique est défini de la façon suivante :

Inattention : Six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant et qui a directement des conséquences négatives sur les activités sociales et académiques/professionnelles :

Remarque : les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, d'une hostilité ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions. Pour les grands adolescents et les adultes (âgés de 17 ans et plus) au moins 5 symptômes sont exigés).

- Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités (exemple : néglige ou oublie des détails, le travail n'est pas précis) ;
- A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux (exemple : a du mal à rester concentré durant un cours, une conversation, la lecture d'un texte long) ;
- Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement (exemple : leur esprit paraît ailleurs, même en l'absence d'une distraction manifeste) ;
- Souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (exemple : commence le travail mais perd vite le fil et est facilement distrait) ;
- A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités (exemple : difficultés à gérer des tâches séquentielles; difficultés à conserver ses outils et ses affaires personnelles en ordre; complique et désorganise le travail ; gère mal le temps ; ne respecte pas les délais fixés) ;
- Souvent évite, a en aversion ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (exemple : le travail scolaire ou les devoirs à la maison ; pour les adolescents et les adultes, préparation de rapports, formulaires à remplir, revoir un long article) ;

- Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (matériel scolaire, crayons, livres, outils, portefeuille, clés, papiers, lunettes, téléphone mobile) ;
- Souvent se laisse facilement distraire par des *stimuli* externes (pour les adolescents et les adultes, cela peut inclure passer du « coq à l'âne »)
- A des oublis fréquents dans la vie quotidienne (exemple : faire les corvées, les courses ; pour les adolescents et les adultes, répondre à ses appels, payer ses factures, respecter ses rendez-vous)

Hyperactivité et impulsivité : Six (ou plus) des symptômes suivants d'inattention ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant et qui a directement des conséquences négatives sur les activités sociales et académiques/professionnelles (remarque : les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, d'une hostilité ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions). Pour les grands adolescents et les adultes (âgés de 17 ans et plus) au moins 5 symptômes sont exigés :

- Remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège ;
- Se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis (exemple : se lève de sa place en classe, au bureau ou à son travail ou dans d'autres situations nécessitant de rester assis)
- Souvent, court ou grimpe partout, dans les situations où cela est inapproprié (remarque : chez les adolescents ou adultes, cela peut se limiter à un sentiment d'agitation)
- A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir ;
- Est souvent « sur la brèche » ou agit comme s'il était « monté sur ressorts » (exemple : incapable ou inconfortable de se tenir immobile pendant un long moment, comme dans les restaurants, les réunions ; peut être perçu par les autres comme agité ou comme difficile à suivre)
- Souvent parle trop
- Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée (ex: termine la phrase de leur interlocuteurs; ne peut attendre son tour dans une conversation) ;
- A souvent du mal à attendre son tour (exemple : lorsque l'on fait la queue)

- Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (exemple : fait irruption dans les conversations, les jeux ou les activités ; peut commencer à utiliser les biens d'autrui sans demander ou recevoir leur autorisation ; pour les adolescents et les adultes, peut s'immiscer ou s'imposer et reprendre ce que d'autres font)

Annexe 2 : Critères diagnostiques de la CIM-10 (1993)

Pour qualifier l'inattention, au moins 6 des symptômes suivants doivent persister au moins pendant 6 mois à un degré inadapté ne correspondant pas au niveau de développement de l'enfant :

- 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 ;
- Ne parvient souvent pas à soutenir son attention dans des tâches ou des activités de jeu ;
- Ne parvient souvent pas à écouter ce qu'on lui dit
- Ne parvient souvent pas à se conformer aux directives venant d'autrui ou à finir ses devoirs, son travail ou à se conformer à des obligations sur le lieu de travail (non dû à un comportement oppositionnel ou à un manque de compréhension des instructions);
- A souvent du mal à organiser des tâches ou des activités...
- Evite souvent ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu telles que les devoirs à la maison ;
- Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à certaines activités à l'école ou à la maison;
- Est souvent facilement distrait par des stimuli externes ;
- A des oublis fréquents au cours des activités quotidiennes.

Hyperactivité : au moins 3 des symptômes suivants ont persisté au moins pendant 6 mois à un degré inadapté ne correspondant pas au niveau de développement de l'enfant :

- Agite souvent ses mains ou ses pieds ou se tortille sur sa chaise ;
- Se lève en classe ou dans d'autres situations alors qu'il devrait rester assis ;
- Court partout ou grimpe souvent de façon excessive dans des situations inappropriées ;
- Est souvent exagérément bruyant dans les jeux ou a du mal à participer en silence à des activités de loisirs ;
- Fait preuve d'une activité motrice excessive non influencée par le contexte social ou les consignes.

Impulsivité : au moins 1 des symptômes suivants a persisté au moins pendant 6 mois à un degré inadapté ne correspondant pas au niveau de développement de l'enfant :

- Se précipite souvent pour répondre aux questions sans attendre qu'on ait terminé de les poser ;
- Ne parvient souvent pas à rester dans la queue ou à attendre son tour dans les jeux ou dans d'autres situations de groupe ;
- Interrompt souvent autrui ou impose sa présence (par exemple, fait irruption dans les conversations ou les jeux des autres) ;
- Parle souvent trop sans tenir compte des règles sociales.

Annexe 3 : Questions posées lors des entretiens semi-directifs :

- Qu'est-ce que le méthylphénidate pour vous ?
- Quelle place a-t-il dans la prise en charge du TDAH ?
- Avez-vous eu dans votre carrière des patients en échec sous méthylphénidate ?
- Avez-vous déjà arrêté un traitement par méthylphénidate pour effets indésirables ?
- Quand décidez-vous d'arrêter un traitement par méthylphénidate ?
- Au cours de votre carrière, avez-vous vu une évolution des prescriptions de méthylphénidate ? Si oui, quelle en est la raison d'après vous ?
- Pouvez-vous me décrire quelques cas marquants de patients traités par méthylphénidate ?

Annexe 4: Entretiens avec les prescripteurs, triés par question :

| | Question 1 : Qu'est-ce que le méthylphénidate pour vous ? |
|------------------|--|
| Médecin A | Amphétamine. Produit efficace contre les troubles de l'activité avec déficit de l'attention |
| Médecin B | Dérivé amphétaminique qui permet de travailler sur l'hyperactivité, l'agitation, l'attention. |
| Médecin C | Amphétamine. A des inconvénients mais c'est un médicament qui marche. |
| Médecin D | Psychostimulant dérivé amphétaminique. |
| Médecin E | Psychostimulant proche d'une amphétamine sans en être une. |
| Médecin F | Dérivé de l'amphétamine. Stimulant de l'attention pour TDAH sévère avec répercussion sévère. |
| Médecin G | Psychostimulant pour sortir par mal de patients, enfants, ados et adultes de leurs problèmes de troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité. Psychostimulant sans aucun problème de dépendance, non assimilé à une amphétamine, considéré comme stimulateur de la recapture de la dopamine, pas d'arrière-pensée à le prescrire depuis 30 ans |

| Question 2 : Quelle place a-t-il dans la prise en charge du TDAH? | |
|---|--|
| Médecin A | <p>Place de deuxième intention voire de « première intention et demie » car dans certaines situations il est légitime d’attendre les effets de stratégies éducatives, psychothérapeutiques, rééducatives, avant de prescrire mais il est vrai qu’il existe des situations extrêmement difficiles à vivre pour les enfants, leur famille, l’école etc donc le méthylphénidate peut avoir une efficacité plus rapide et réguler des situations critiques ou que le TDAH rend critique.</p> <p>Le méthylphénidate n’est pas indiqué dans l’autisme mais maintenant avec le DSM V on peut envisager qu’un enfant peut relever d’un double diagnostic.</p> <p>Prescripteur indirect, pose le principe d’une indication. Arrive peu souvent dans le champ de l’autisme mais quand ça arrive, enfants et famille sont très enthousiastes.</p> <p>Le méthylphénidate peut être indiqué pour des enfants autistes quand le trouble attentionnel ou l’hyperactivité sont vraiment dissociables de l’autisme. Certains composants autistiques entraînent des troubles attentionnels ou hyperactivité, là le méthylphénidate n’apporte rien. Il facilite les interactions avec la famille, l’entourage. En atténuant une partie des symptômes on rend plus accessibles d’autres symptômes.</p> <p>Reste peu prescripteur car pas de suivi des patients après la prescription dans le cadre de sa profession.</p> |
| Médecin B | <p>Place de dernier recours. D’abord on met en place des méthodes psychothérapeutique ou rééducative (psychomotricité, psychothérapie individuelle ou en groupe)</p> <p>Le motif de prescription sera un retentissement social et surtout scolaire des difficultés de l’enfant. Quand l’enfant met en péril ses apprentissages scolaires. Effondrement alors que l’enfant a des capacités.</p> |
| Médecin C | <p>Place de deuxième intention. On réalise d’abord un bilan initial : évaluation psychomotrice pour voir au niveau de l’attention s’il y</p> |

| | |
|------------------|---|
| | <p>a quelque chose de franc ou pas. Ne remplace pas la prise en charge psychologique non plus. Pas de prescription isolée.</p> <p>Dans certaines situations il est clair qu'il y a une amélioration, efficacité évidente sur le symptôme.</p> |
| Médecin D | <p>Indiqué pour les enfants en grande souffrance, en décrochage scolaire, avec troubles du comportement massif, parents vraiment à bout des troubles du comportement (père vu en urgence, « je vais le dégager contre le mur »), intolérance du milieu scolaire et familial.</p> <p>Situations urgentes : prescription d'emblée sinon prescription après échec des autres prises en charge multimodale.</p> |
| Médecin E | <p>Le méthylphénidate sera complémentaire dans une prise en charge multimodale : une centrée sur l'enfant (psychomotricien pour la rééducation cognitive, neuropsychiatrie), aménagement psychologique, guidance parentale.</p> <p>Le méthylphénidate arrive quand cette prise en charge ne suffit pas. Quand des problèmes surviennent dans la famille, à l'école, en milieu extrascolaire.</p> |
| Médecin F | <p>Jamais en 1^{ère} intention. Après une prise en charge éducative.</p> <p>Selon la répercussion : intégration scolaire, familiale, apprentissage, enfant proche de l'exclusion scolaire.</p> <p>Exception de la 1^{ère} intention : URGENCE. Souvent pour les enfants avec troubles cognitifs importants. Le méthylphénidate permet de casser un cercle vicieux et de laisser le temps de commencer une autre prise en charge.</p> <p>La prise en charge éducative se fait en libéral. On a toujours un retour.</p> |
| Médecin G | <p>Prise en charge complémentaire des autres prises en charge psychologiques, comportementales. TDAH rarement isolé, voir en fonction de l'âge, des comorbidités, à quel moment le mettre en place en association des autres prises en charge.</p> |

| Question 3 : Avez-vous eu dans votre carrière des patients en échec sous méthylphénidate ? | |
|---|---|
| Médecin A | <p>Oui. J'ai été déçu des effets mais je ne saurais pas dire dans quelle proportion.</p> <p>Cliniquement assez conforme à la littérature : loi du tout ou rien, ça marche ou pas. En pratique courante on n'a pas forcément toutes les compétences requises pour avoir les bons bilans et les bons prédicteurs d'une prescription qui va éventuellement être efficace ou pas, au regard de la littérature évidemment. Dans la littérature la théorie est très bien cadrée mais dans la réalité c'est plus compliqué.</p> <p>Pour les enfants hyperactifs avec troubles oppositionnels, lorsque les stratégies strictement ambulatoire, médicamenteuse ne fonctionnent pas, à l'école ça ne marche pas du tout, on n'a pas d'autres choix que d'avoir recours à des structures spécialisées telles que les ITEP (institut thérapeutique éducatif pédagogique). Du coup on perd de vue ces enfants.</p> |
| Médecin B | <p>Oui. Chez un enfant avec une prescription d'un autre médecin, sans autre prise en charge. Patient en dépression.</p> <p>Efficacité plus ou moins relative, certaines familles voient que c'est une aide mais que ça ne fait pas tout, et c'est aussi ce que je leur dit quand on commence le traitement.</p> <p>Pas d'échec total mais peu de prescription. 3-4 enfants/an. Suivi des patients pendant 3-4 ans.</p> |
| Médecin C | <p>Oui échec car pas la bonne indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il y a une quinzaine d'années, patient mis sous méthylphénidate par un confrère. Réaction d'excitation, a cassé le bras de son instituteur - Adolescent, relation mère-enfant pathologique depuis plusieurs années, la médication n'a pas changé grand-chose. <p>Le trouble de l'attention ne s'accompagne pas toujours d'un trouble du comportement ou d'une hyperexcitation.</p> |
| Médecin D | <p>Oui. Aucune efficacité d'emblée ou grande efficacité d'emblée puis au bout d'un moment il y a essoufflement.</p> <p>A la première prescription suivi après 15j puis mensuellement. Si au bout de 3 mois les objectifs attendus ne sont pas atteints, il</p> |

| | |
|------------------|---|
| | faut proposer d'arrêter. Situation difficile car les parents veulent souvent continuer car ils voient une petite amélioration. Essaie de convaincre les parents d'arrêter, sinon dans tous les cas l'enfant est toujours suivi en CMP donc ça permet de voir son évolution sous traitement. |
| Médecin E | 2 types d'échec : Se voit tout de suite aucun effet + effets indésirables (migraine, troubles du sommeil) ou ne fonctionne plus au bout d'un moment malgré l'augmentation de posologie (adaptée au poids) et changement de spécialité. Marche environ 7 fois/10 comme retrouvé dans la littérature. Pas d'autres alternatives médicamenteuses. |
| Médecin F | Oui sur des indications un peu limite. Patient avec troubles cognitifs importants, moins efficace sans être totalement inefficace. |
| Médecin G | Oui, heureusement car aucun médicament n'est fiable à 100%. Echecs multiples : comorbidités associées, hypersensibilité à la molécule, pas mal d'effets indésirables (troubles du sommeil, majoration des troubles du comportement, soit parce que les familles parfois ne sont pas convaincues ou ont fait leur marché sur internet et vont rechercher les effets indésirables et amplifient les angoisses de l'enfant. Echecs remarqués plusieurs années plus tard, 3-4 ans plus tard, on s'aperçoit qu'il y a des éléments extérieurs au méthylphénidate qui faisaient que ce n'étaient pas une intolérance au méthylphénidate mais plus une hypersensibilité liée à l'anxiété et aux problèmes familiaux associés. |

| | <p align="center">Question 4 : Avez-vous déjà arrêté un traitement par méthylphénidate pour effets indésirables ?</p> |
|-------------------------|--|
| <p>Médecin A</p> | <p>Oui. A cause de tics. Enfant avec trouble du spectre autistique (il y a 15 ans), indication pas idéale mais les parents étaient motivés pour cette prescription. Expérimentation de la prescription car le méthylphénidate ne se voyait pas en pratique en France dans l'autisme, certaines études étaient parues aux Etats-Unis. L'enfant a développé des tics dans les 15j qui ont suivi, tics de la face. Sollicitation de la pharmacovigilance et du labo. Les effets indésirables étaient connus, il a été conseillé d'arrêter le traitement, les tics ont disparu. Cet enfant avait une dose théorique classique de Ritaline à libération immédiate. L'effet sur l'agitation et l'hyperactivité n'était pas suffisant, le rapport bénéfice/risque était top déséquilibré.</p> |
| <p>Médecin B</p> | <p>Oui pour syndrome dépressif.</p> <p>Suspension du traitement car conséquences sur le poids, la croissance : Récemment, un patient très très agité, arrêt en début de prescription pendant les week-ends et les vacances scolaires mais situations toujours compliquées à la maison donc essai de quelques semaines en continu mais ralentissement voire arrêt de la croissance. Pose d'un mois mais reprise au bout de 15j par les parents car trop difficile au quotidien.</p> <p>Patient surveillé pour le moment. Pas de nouvelle évaluation depuis la reprise du traitement.</p> <p>Les patients sont adressés aux endocrinologues au moindre doute sur l'effet du méthylphénidate sur le poids, la croissance.</p> |
| <p>Médecin C</p> | <p>Oui celui qui a cassé le bras de son instituteur.</p> <p>A pris la suite d'un médecin qui ne faisait que du renouvellement de prescription. A complètement arrêté ça, les patients qui ne venaient que pour des prescriptions seules, sont allés en milieu libéral. Le renouvellement de prescription ne montre pas la plus-value du psychiatre.</p> |

| | |
|------------------|---|
| | <p>Ne prend en charge que les patients qui ont un suivi psychothérapeutique associé.</p> <p>A une feuille de suivi avec examens à faire, la surveillance etc.</p> |
| Médecin D | <p>Oui.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adolescente avec Quasym® forte dose non introduit par elle : énormément d'hallucinations - Adolescent récemment avec antécédent de syndrome dépressif sévère suivi depuis plusieurs années en lien avec un neuropédiatre. Forcing des parents pour avoir un traitement. Le syndrome dépressif est revenu sous traitement : arrêt du traitement. <p>Jamais d'effets indésirables cardiovasculaires : suivi cardiovasculaire par les médecins généralistes tous les mois : jamais d'anomalies.</p> |
| Médecin E | <p>Sur un an : 71 enfants suivis car traités : arrêt du traitement 12 fois</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 arrêts car le patient va mieux - 2 arrêts pour effets indésirables : troubles du sommeil, syndrome anxiodépressif - 2 arrêts pour inefficacité - 1 arrêt car l'enfant voulait arrêter <p>Les trois effets indésirables principalement rencontrés sont : perte de l'appétit, troubles du sommeil, céphalées.</p> |
| Médecin F | <p>Effets indésirables oui mais assez rarement.</p> <p>Diagnostic clinique + évaluation poussée de l'inattention et du niveau intellectuel : prescription très rare car indications très limitées.</p> <p>Troubles du sommeil, pas de troubles de l'appétit, symptômes dépressifs, urticaire avec Concerta.</p> <p>Moins bon contrôle de l'épilepsie chez l'enfant épileptique</p> |

| | |
|------------------|--|
| | <p>Dernièrement : Hypertension artérielle décelée sous Ritaline mais persistante même après l'arrêt du médicament.</p> <p>Pas de trouble cardiovasculaire recensé, ECG systématique.</p> <p>Si les doses sont bien adaptées au poids de l'enfant, on ne voit pas d'effets indésirables.</p> |
| Médecin G | <p>Eruption cutanée, allergie difficiles à prouver mais à arrêter. Aussi tachycardie, palpitations, malaises chez des enfants qui avaient des épilepsies associées → crises donc on arrête tout, perte de l'appétit, amaigrissement, variations du poids au bout de 6 mois, troubles du sommeil avec les formes lentes, effets paradoxaux : irritabilité, beaucoup de tocs avec le Concerta.</p> <p>Tentative de suicide chez plusieurs ados, pour lesquels on a arrêté le médicament puis repris par la suite associé à des antidépresseurs.</p> <p>Les prises en charge complémentaires sont faites ailleurs, il les revoit que s'il y a une demande, une sollicitation de la part des psychomotriciens ou des psychiatres, ou des ITEP, services sociaux quand les antidépresseurs, les neuroleptiques ne marchent pas et qu'il y avait auparavant un certain apaisement avec l'association surtout pour ceux qui ont aussi des troubles de l'opposition, des comorbidités, on essaye une autre spécialité.</p> |

| Question 5 : Quand décidez-vous d'arrêter un traitement par méthylphénidate | |
|--|--|
| Médecin A | <p>Un peu compliqué car rare prescripteur et préconisateur. Arrêt pour effets indésirables.</p> <p>Arrêt chez des jeunes avec des surcroîts, des recrudescences de bouffées d'angoisse voire des hallucinations. Ces phénomènes ne sont pas spécifiques au méthylphénidate chez les enfants autistes mais il est certain que le méthylphénidate risque de les aggraver.</p> <p>Exemple : Une famille très attachée au méthylphénidate car confort évident de la prescription, mais dérapage de l'enfant en consultation, préconise l'arrêt au prescripteur initial de méthylphénidate ou l'arrête lui-même quand il est primo prescripteur.</p> <p>La préadolescence et l'adolescence restent une limite, mais quand ça marche, ça fait peur d'arrêter. Quelque fois les adolescents demandent d'arrêter donc on les écoute évidemment.</p> <p>Expérience trop rare de prescription prolongée.</p> |
| Médecin B | <p>Quand l'enfant va mieux ou qu'il ne veut plus le prendre. Quand ça se passe mieux à l'école on essaye d'arrêter, c'est la symptomatologie clinique qui nous dit d'arrêter.</p> <p>Des patients demandent à arrêter lorsqu'ils grandissent. Quand on arrête le méthylphénidate on continue quand même les autres prises en charge : rééducatives, psychothérapies etc.</p> <p>Beaucoup de liens avec les écoles : équipe éducative = partenariat avec les écoles. Réunion à l'école avec accord de la famille : parents, enseignants et équipe soignante pour les enfants qui sont en grandes difficultés.</p> |
| Médecin C | <p>Un peu comme un traitement antiépileptique. Quand le comportement est pas mal, on fait des fenêtres thérapeutiques puis on arrête.</p> <p>Chez les enfants quand le traitement marche on ne pense pas à l'arrêter. On y pense à la préadolescence-adolescence.</p> |
| Médecin D | <p>Arrêt pendant les vacances d'été, pendant un mois. Réévaluation à chaque rentrée scolaire : quelle est la prise en charge réalisée ? quels sont les progrès de l'enfant ?</p> |

| | |
|------------------|--|
| | <p>La question de l'arrêt est posée dès l'introduction.</p> <p>Certains patients demandent à l'arrêter pour trouble de l'appétit, d'autres demandent à l'arrêter car se sentent capables de contrôler leur trouble.</p> |
| Médecin E | <p>Philosophie : traitement transitoire de 2-3 ans. Les réseaux fronto-striato-corticaux qui libèrent la dopamine sont déficients. Avec la maturation cérébrale jusqu'à l'adolescence les choses s'améliorent</p> <p>N'est jamais introduit tout seul, se prescrit très très rarement dans l'urgence (risque scolaire d'exclusion, risque familial)</p> |
| Médecin F | <p>1 an minimum voire 2-3 ans. Arrêt l'été puis réévaluation. Fenêtres thérapeutique de 2-3 mois puis on voit. Des fois faut le reprendre, dépend des familles, certaines veulent arrêter d'autres veulent continuer.</p> <p>Test d'attention comme au diagnostic + évaluation des enseignants. L'hyperactivité disparaît souvent au collège mais l'inattention reste.</p> <p>Il y a une différence entre l'enfant TDAH et l'enfant TDAH avec troubles de l'apprentissage. Il faut voir comment ils compensent leurs autres troubles : arrêt subjectif.</p> <p>Il faut voir l'impact sur la vie de l'enfant et son futur. On empêche l'exclusion. Mais ont toujours des troubles des conduites.</p> |
| Médecin G | <p>Très facile : l'adolescent va se rendre compte qu'il n'en a plus besoin, en grandissant il reconnaît les bienfaits du traitement. On fait des fenêtres thérapeutiques le week-end, puis on commence à sélectionner certaines matières pour prendre le médicament que certains jours, on passe des formes lentes aux formes rapides et on arrête en 5^{ème}, 4^{ème} ça dépend des comorbidités, des résultats scolaires : si on part sur une voie courte avec orientation professionnelle on va arrêter durant les stages et le garder pendant les cours théoriques et pour les autres on arrête en 2^{nde}, on leur demande comment ils se sentent et si le rendement n'est pas bon on reprend par des formes à libération rapide, traitements séquentiels en 1^{ère}, terminale et même à la fac.</p> |

| | <p align="center">Question 6 : Au cours de votre carrière, avez-vous vu une évolution des prescriptions de méthylphénidate ? Si oui, quelle en est la raison d'après vous</p> |
|-------------------------|---|
| <p>Médecin A</p> | <p>Oui car à mes débuts il y a 20 ans, j'étais un des très rares pédopsychiatres qui ne s'interdisait pas de prescrire, méthylphénidate ou autre.</p> <p>Aujourd'hui en pédopsychiatrie, c'est devenu plus courant mais pas forcément fréquent. Les prescriptions dans le tout venant de la psychiatrie et l'hyperactivité, sont plus pédiatriques que pédopsychiatriques. Evolution culturelle dans le sens d'une prescription plus facile mais qui reste très prudente, dans la deuxième intention. On n'est pas dans le « j'essaye on verra bien ». Peu de prises de risque.</p> <p>Réflexe pédiatrique de plus prescrire. Vrai aussi pour les psychotropes, hypnotiques sédatifs dès qu'une famille se plaint de troubles du sommeil ou d'une agitation importante. En psychiatrie : réflexe « attendre et voir », on cherche une dimension relationnelle, éducative ou environnementale sur laquelle on peut agir et qui va faire que le trouble va s'atténuer. Tout reste relatif, le confort des familles est extrêmement important.</p> <p>On ne s'interdit plus du tout de prescrire mais on le fait avec parcimonie.</p> <p>Certaines familles sont demandeuses mais beaucoup sont très réticentes « c'est une drogue, ça agit sur le cerveau, ce n'est pas bon pour leur âge ». La moitié des familles rencontrées sont sur le recul lorsque l'on évoque l'indication. Dans ma pratique de pédopsychiatre je trouve beaucoup de réticence. Résistance à tt principe de prise en charge médicamenteuse dans l'autisme. On ne guérit pas non plus de l'autisme, le traitement curatif n'existe pas donc on ne devrait pas utiliser des médicaments, on ciblera que quelques symptômes pour rendre la vie plus « confortable » lorsque les parents et l'enfant s'usent.</p> <p>Discours très influencés par les lobbies des associations de parents. Les associations sont plutôt dans la revendication : « on veut</p> |

| | |
|-------------------------|--|
| | <p>des traitements efficaces », caricature de la prudence des pédopsychiatres en la transformant en refus catégorique. Idem dans les médias qui font des reportages après sollicitation des lobbies.</p> <p>Dans Nature : amélioration des comportements autistiques de la souris par un diurétique. Extrêmement contestable en terme de protocole, rien ne va dans l'étude mais quand même relayé par un reportage au 20h de TF1 et depuis questions par les parents. Certains médecins ont prescrit le diurétique chez l'autiste. Par contre quand vous renvoyez un discours de prudence aux parents, la demande s'atténue.</p> <p>L'effet médiatique est immédiat, puis quand les parents y réfléchissent un peu plus la sollicitation s'atténue.</p> <p>Les parents sont plus réticents que les médias veulent laisser penser.</p> <p>Par rapport aux Etats-Unis, on n'a pas l'esprit d'entreprise, on reste assez frileux en France.</p> |
| <p>Médecin B</p> | <p>Un petit peu plus de prescription. Arrivée des formes à libération prolongée ? ou parce que le discours a changé sur le méthylphénidate. Au début, risque de dépendance et d'abus à l'âge adulte, maintenant on dit que ce sont les patients TDAH non traités qui ont des risques de dépendance et d'abus donc je prescris un peu plus mais avec toujours un peu de crainte pour l'avenir.</p> <p>Le méthylphénidate n'est pas le médicament de l'hyperactivité, il fait partie des moyens disponibles pour traiter le TDAH.</p> <p>La proportion de patients TDAH traités ou non par méthylphénidate dans le centre n'est pas connue.</p> <p>Un patient suivi en hospitalisation de jour : trouble de la personnalité, trouble envahissant du développement et aussi grosse impulsivité, agitation importante, inattention. Prescription de méthylphénidate au bout d'un an d'hospitalisation de jour. Gros échec scolaire mais capacités intellectuelles au-dessus de la moyenne. Très bonne efficacité au niveau scolaire : très bon retour des rééducateurs (orthophonistes) et de l'école.</p> <p>Certains enfants sont mal à l'aise quand ils sont sous traitement car sont gênés de se sentir ralenti mais quand ils voient qu'à</p> |

| | |
|------------------|---|
| | <p>l'école ils ne se font plus gronder, punir toute la journée, rapidement ils voient les bénéfices. Car ce sont des enfants qui se font tout le temps gronder, exclure de partout, n'ont pas de copains, passent de classe en classe car ingérables.</p> <p>Question supplémentaire : « les enfants ne se sentent-ils pas trop stigmatisés lorsqu'ils se savent « malades » ? » L'étiquetage « malade » ne les affecte pas tant que ça car maintenant dans les écoles on a l'habitude de voir des enfants avec des maladies diverses et variées (loi de 2005 qui permet la scolarisation des enfants handicapés). Certains ont des troubles autistiques, d'autres ont des assistants de vie scolaire. Ce sont plus les parents qui ont peur que les enfants soient stigmatisés mais n'a jamais eu de plainte de la part des enfants ou des parents à posteriori.</p> |
| Médecin C | <p>Faut rapidement dédouaner si c'est un TDAH ou pas.</p> <p>La question est posée rapidement par les parents et enseignants, le trouble est rentré dans les mœurs. Donc oui il y a une évolution.</p> |
| Médecin D | <p>Moins de prescriptions qu'il y a quelques années car pas assez de renseignements, de formations, pas eu de cours à la fac.</p> <p>Formation dans un 2nd temps par l'expérience professionnelle et aussi par les laboratoires donc biais.</p> <p>Réticence à le prescrire. Maintenant il est considéré comme un outil de liberté.</p> <p>Plus de pression de la part des parents, des écoles. Même si des parents sont demandeurs certains sont réticents.</p> <p>Interrogation sur le TDAH : évolution du trouble dans la tête des médecins, regard différent sur la clinique +++</p> |
| Médecin E | <p>Oui car on reconnaît mieux le TDAH. Banalisation par les parents qui viennent après en avoir entendu parler. D'autres parents refusent le traitement.</p> |
| Médecin F | <p>Mieux on connaît le traitement, mieux on le prescrit. Reste un bon médicament. Ne prescrit pas plus, mais expérience avec le méthylphénidate différente d'il y a 15 ans. Les indications sont restées les mêmes.</p> <p>La seule dépendance que l'on voit c'est la dépendance psychologique car les patients ont peur d'arrêter.</p> |

| | |
|-------------------------|--|
| | <p>On a plus de patients qu'avant : troubles de l'apprentissage = 10% de la population.</p> <p>Pression des parents ? deux populations : ceux qui veulent du médicament car en ont entendu parler, ceux qui n'en veulent pas car ont peur.</p> |
| <p>Médecin G</p> | <p>Non, autant dans l'hyperactivité c'est très facile de prescrire, autant pour les Troubles du Déficit de l'Attention c'est plus difficile car plus difficile à visualiser, se cache derrière des troubles soi-disant psychologiques et que le plus souvent même les bilans des psychologues, des psychomotriciens ne suffisent pas. Il faut s'intéresser aux patients qui ont des capacités intellectuelles souvent élevées et des rendements scolaires faibles. N'a pas évolué car il n'y a pas plus d'hyperactivité qu'avant et que les TDA sont difficiles à diagnostiquer.</p> <p>Par contre il y a un élargissement de la prescription aux enfants autistes avec TDAH associé, qu'on a peur d'aggraver au début mais on trouve un effet thérapeutique apaisant, on garde beaucoup de précautions en commençant toujours avec de petites doses, prescription en association avec les pédopsychiatres ou les psychiatres.</p> <p>Refuse des prescriptions qui sont demandées dans les mauvaises indications, ça arrive de plus en plus. Plus dans l'hésitation à traiter les Troubles du Déficit de l'Attention qui sont plus difficiles à diagnostiquer.</p> |

| | <p align="center">Question 7 : Pouvez-vous me décrire quelques cas marquants de patients traités par méthylphénidate ?</p> |
|-------------------------|--|
| <p>Médecin A</p> | <p>Un : pas très récent, il y a 7-8 ans chez un enfant autiste résidant dans une autre région, époque où le méthylphénidate chez l'autiste n'était pas rentré dans les mœurs.</p> <p>Enfant venu à l'outil d'évaluation régionale faire des bilans (3 jours), à l'issue de ce test : possible dissociation TDAH et autisme. Le confrère de l'autre région qui le suivait régulièrement n'était pas du tout pour prescrire quoique ce soit. Le méthylphénidate a quand même été proposé aux parents avec un suivi très régulier en début de traitement, cas un peu exceptionnel, parents très preneurs. 8j après le début de traitement, les parents ont dit que leur vie était transformée = très valorisant.</p> <p>Enfant suivi pendant 1-2 ans, entre 6 et 8 ans puis son collègue est parti à la retraite, enfant perdu de vue.</p> <p>Profil des patients qui viennent en CMP ont un profil socio-économique peu favorable et bien différent des patients qui viennent en libéral.</p> |
| <p>Médecin B</p> | <p>Enfant de 14 ans, connu à l'âge de 3 ans pour des agitations, impulsivité, difficulté d'intégration sociale, très grande difficulté à divers apprentissages dès la maternelle mais avec des compétences intellectuelles normalement supérieure.</p> <p>1^{er} temps : Prise en charge en groupe éducatif, psychomotriciens, psychothérapie individuelle.</p> <p>Puis : Prescription + demande d'assistant de vie scolaire à 6 ans car à l'entrée au CP, la maitresse voulait le déscolariser au bout d'un trimestre car ingérable en classe.</p> <p>Sous méthylphénidate : scolarité normale, a voulu arrêter le traitement en 6^{ème} de lui-même alors que l'on préconisait d'attendre au moins un trimestre pour voir comment se passait ce nouveau cap. Est maintenant en 3^{ème}, a toujours une AVS et des problèmes d'inattention, a des résultats moyens mais ne s'est jamais fait exclure alors qu'en CP c'était le cas. Est beaucoup moins agité et</p> |

| | |
|------------------|---|
| | <p>arrive à rester calme certains moments.</p> <p>Question supplémentaire: « finalement c'est quand le patient prend conscience de son trouble que le traitement peut être arrêté ? »</p> <p>Non pas forcément car des fois l'enfant dit qu'il ne sait pas comment faire autrement, je voudrais ne pas bouger mais je n'y arrive pas, ce sont des patients qui sont vraiment en grosse souffrance.</p> <p>Ce patient-là voulait tellement être comme les autres qu'il y est arrivé.</p> <p>Je ne connais pas de toute façon des patients hyperactifs purs. Ils ont toujours des troubles associés.</p> <p>Ces patients sont repérables tout petit, dès l'entrée à la maternelle. Mais je n'ai jamais prescrit avant l'âge de 6 ans. Les enfants arrivent vers 4-5 ans, on essaie les prises en charge globales pendant 1-2 ans puis à l'arrivée au CP, si on voit que ça ne suffit pas alors on prescrit.</p> <p>Je ne pense pas que ma prescription augmente tant que ça. Pas plus de sollicitations des parents, des écoles. Les parents ont souvent peur d'autant plus que le bilan pré-thérapeutique est lourd. Les parents ne nous forcent pas, ils sont plutôt réticents.</p> |
| Médecin C | <p>Appel d'air au moment de la sortie du méthylphénidate : mise en place de consultations spécifiques pour les troubles de l'attention, solutions à l'agitation, médicament miracle (expérience vécue dans le nord de la France). Les pédiatres ont prescrit en masse au début de la commercialisation. Ça se rationalise maintenant.</p> |
| Médecin D | <p>Garçon avec déficit intellectuel + TDAH, très difficile à l'école, en famille. Grandement amélioré par le psychostimulant.</p> <p>Change la trajectoire de vie, outil de liberté.</p> <p>Enfants perdus de vue après l'arrêt du traitement.</p> <p>Question supplémentaire : « Sur quoi vous basez-vous pour poser le diagnostic ? »</p> |

| | |
|------------------|--|
| | <p>Nomenclature utilisée : DSM 4</p> <p>Echelles Conners, bilans des troubles attentionnels par les psychomotriciens</p> <p>Clairement c'est un diagnostic clinique exclusivement. Il peut y avoir des tests faussement négatifs donc la question du diagnostic est très difficile.</p> |
| Médecin E | <p>Pas de cas marquants.</p> <p>Question supplémentaire : « Réalisez-vous la prise en charge multimodale ? » L'enfant est diagnostiqué dans le centre puis la prise en charge multimodale se fait en libéral. Pas de suivi après l'arrêt du traitement.</p> <p>Question supplémentaire : » Comment faites-vous le diagnostic ? »</p> <p>Tests neuropsychologiques : hypothèse neurocognitives en jeu : attentionnels, inhibition, aversion au délai (échelles standardisées) + critères DSM pour confirmer le diagnostic.</p> <p>Si tests neuropsychiatrique négatif on ne traite pas même si critères DSM positifs. Si troubles objectifs de l'évaluation neuropsychiatrique : on traite.</p> <p>Pour évaluer l'arrêt définitif du traitement : on refait le bilan neuropsychiatrique sans traitement et on le compare au premier bilan diagnostic.</p> |
| Médecin F | <p>Les patients sont transformés : situations gravissimes avec dépression familiale et de l'enfant : on les sauve, ce serait un crime de ne pas prescrire.</p> <p>Se souvient de 2 patients toxicomanes dont le traitement a été interrompu.</p> <p>Pas de suivi à l'âge adulte. L'inattention reste toujours présente : troubles de l'organisation, impulsivité.</p> <p>Suivi rétrospectif en cours des patients traités devenus adultes.</p> |

| | |
|------------------|---|
| Médecin G | <p>Oui, les parents qui font un retour très positif du traitement, des patients qui sont épanouis alors qu'ils étaient en échec scolaire.</p> <p>Faits marquant notés le plus souvent.</p> <p>Les moins marquants c'est à chaque fois qu'il y a un échec même si on s'en doute un peu pour les patients qui ont beaucoup de comorbidités, on informe les parents, troubles intriqués (opposition avec provocation chez l'adolescent). Enfant en échec scolaire depuis 4-5 ans, le psychiatre demande une prescription alors que ce n'est pas la bonne indication des fois on a des résultats intéressants pendant 1-2 ans puis le traitement ne marche plus parce que le patient a beaucoup de comorbidités et qu'il est en échec depuis trop longtemps.</p> <p>Les patients sont parfois adressés trop tard, après 3-4 ans de prise en charge annexe le méthylphénidate ne marche plus alors que si on l'avait ajouté au début de la prise en charge, il aurait montré son efficacité.</p> <p>Au plus on le prescrit tôt quand on a bien cerné le problème au plus le traitement sera court.</p> |
|------------------|---|

AUTHOR: Magali Rocca

TITLE: Methylphenidate and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: interview with prescribers.

ABSTRACT:

This study of social pharmacology looks into the connection existing between society and medicine. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder is more familiarly known under the term of « hyperactivity ». Considered as one of the most common psychiatric disorders of childhood, it is trivialized but nevertheless very complex. The implementation of methylphenidate, only medicine available in France in this indication, is reserved for the most severe cases when there is a failure of the other psycho-educational cares. The number of prescriptions is ever-increasing and the methylphenidate is subject of numerous controversies due to its chemical structure, its action mechanism, its adverse effects and its long-term effects, which are not well known.

We decided to interview the most concerned, the prescribers, to collect their feeling and experience regarding this prescription. In our interview, even if some treatment failures, adverse reactions, interrogations about its amphetamine classification have been mentioned, this study points out the positive effect of methylphenidate, sometimes considered as a “liberating treatment”.

KEY-WORDS: Social pharmacology, ADHD, methylphenidate, controversies, prescribers

AUTEUR : Magali Rocca

TITRE : METHYLPHENIDATE ET TROUBLE DU DEFICIT DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITE : ENTRETIENS AVEC LES PRESCRIPTEURS

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Geneviève Durrieu

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Médecine de Toulouse, le 09 octobre 2015

RESUME :

Cette étude de pharmacologie sociale s'intéresse à la relation qui existe entre la société et le médicament. Le Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité est plus familièrement connu sous le terme « d'hyperactivité ». Considéré comme l'un des troubles psychiatriques le plus commun chez l'enfant, il est aujourd'hui banalisé mais pourtant très complexe. L'instauration du méthylphénidate, seul médicament disponible en France dans cette indication, est réservée aux cas les plus sévères en cas d'échec des autres prises en charge psycho-éducatives. Le nombre de prescriptions ne cesse d'augmenter et le méthylphénidate se retrouve à l'origine de nombreuses controverses. Nous nous sommes alors adressés aux premiers concernés, les prescripteurs, pour obtenir leur ressenti face à cette prescription. Dans nos entretiens, bien que les échecs de traitement, les effets indésirables, les questions autour de son caractère amphétaminique aient été cités, une image positive semble persister pour le méthylphénidate, parfois considéré comme « outil de liberté ».

MOTS-CLES : Pharmacologie sociale, TDAH, méthylphénidate, controverses, prescripteurs.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées en Pharmacie Hospitalière et des Collectivités.

INTITULE et ADRESSE de L'UFR:

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse

Faculté de Médecine-37 allées Jules Guesde, 31000 TOULOUSE