



HAL
open science

Le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité : vers une meilleure prise en charge en Europe et plus particulièrement en France

Mathilde Leroux

► To cite this version:

Mathilde Leroux. Le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité : vers une meilleure prise en charge en Europe et plus particulièrement en France. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01120973

HAL Id: dumas-01120973

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01120973>

Submitted on 27 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2014 - 2015

N° 2015 - 005

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Mathilde LEROUX

Née le 21 octobre 1987 à Bordeaux

le 14 novembre 2014 à Bordeaux

**LE TROUBLE DEFICITAIRE DE L'ATTENTION / HYPERACTIVITE :
VERS UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE EN EUROPE
ET PLUS PARTICULIEREMENT EN FRANCE**

Directeur de thèse

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT, Professeur de Droit et Economie
De la Santé à l'Université de Bordeaux

Jury

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT, Président

Madame le Docteur Armelle SANTELLI, Pharmacien Responsable, Directeur Affaires
Pharmaceutiques, Qualité et Compliance chez Pfizer SAS

Monsieur le Docteur Stéphane LE GARREC, Pharmacien en Chef® du Service de Santé des
Armées

Remerciements

Mes remerciements vont à mes parents, pour leur soutien dans mes choix académiques, pour leur aide indéfectible et leurs encouragements permanents durant toutes ces années d'études.

A ma sœur aînée, qui m'a devancée dans cette démarche, pour ses conseils judicieux tout au long de mon cursus.

A tous mes amis, de la faculté et d'ailleurs, pour les bons moments que nous avons vécus ensemble qui nous ont permis de grandir et de nous construire, pour le partage et l'entraide afin d'avancer dans la vie.

A mes juges, Madame le Docteur Armelle SANTELLI, Pharmacien Responsable, Directeur Affaires Pharmaceutiques, Qualité et Compliance chez Pfizer SAS et Monsieur le Docteur Stéphane LE GARREC, Pharmacien en Chef® du Service de Santé des Armées, pour me faire l'honneur d'avoir accepté d'être membres du jury.

Madame SANTELLI, je vous exprime ici toute ma gratitude, pour m'avoir permis d'apprécier différentes fonctions de Pharmacien spécialiste des Affaires réglementaires, tout d'abord en me formant chez Janssen et maintenant en exerçant au sein de Pfizer.

Monsieur LE GARREC, je vous exprime ici toute ma reconnaissance, pour m'avoir accueillie régulièrement au cours de mes années d'études, pour avoir contribué à ma formation pratique et enfin m'avoir permis de découvrir toute la richesse des activités des Pharmaciens, au sein de l'Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué.

A mon Président de thèse, Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT, Professeur de Droit et Economie de la Santé à l'Université de Bordeaux, Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université pour m'avoir fait l'honneur de diriger mes travaux et pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de cet engagement. Je vous remercie pour votre implication et pour le temps que vous m'avez consacré. Veuillez bien trouver ici l'expression de ma respectueuse et sincère gratitude.

Sommaire

Liste des tableaux et des figures	6
Liste des abréviations	7
Introduction	9
PREMIERE PARTIE : Le Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité	11
Chapitre I : Le contexte historique de la mise en évidence de l'hyperactivité	12
Section I : La naissance du concept de l'instabilité à partir de la description de ses symptômes	12
Section II : Les apports de la recherche étiologique pour arriver à une description de l'hyperactivité	14
A Les facteurs psychosociaux	14
B Les facteurs neurobiologiques	15
C L'évolution de la description de l'hyperactivité grâce à l'apport de ces deux approches	15
Chapitre II : De la description des symptômes à l'élaboration de classifications	17
Chapitre III : L'épidémiologie	19
Section I : La prévalence	19
Section II : L'âge et le sexe	20
Chapitre IV : L'étiologie	20
Section I : Les facteurs psychophysologiques	21
Section II : Les facteurs neurobiologiques	21
A Le système noradrénergique	21
B Système dopaminergique	22
Section III : Les facteurs neuro-anatomo-psychologiques	25
A L'électro-encéphalogramme	25
B L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	26
C Le scanner	26
Section IV : Les facteurs génétiques	27
A Les vulnérabilités génétiques	27
B Les gènes candidats	27
Section V : Les aspects tempéramentaux	28
Section VI : Les facteurs environnementaux et culturels	28
Chapitre IV : La physiopathologie	29
Section I : Les difficultés attentionnelles	29
Section II : L'hyperactivité / impulsivité	30
A L'hyperactivité (ou l'agitation)	30
B L'impulsivité	30
C L'hyperactivité et l'impulsivité	31
Section III : Les symptômes associés	32
Chapitre VI : Le diagnostic	32
Section I : Le diagnostic clinique	33
Section II : Les systèmes de classification diagnostique	34

Section III : Les échelles d'évaluation comportementale	35
Section IV : Le bilan neuropsychologique	36
Section V : Le bilan de langage	38
Section VI : L'examen psychomoteur	39
Section VII : Le diagnostic différentiel	40
A La différence entre l'hyperactivité et la turbulence développementale	40
B Les hyperactivités secondaires	40
1 Les pathologies somatiques	40
2 Les pathologies psychiatriques	41
3 Les contextes psychosociaux	42
4 Les hyperactivités iatrogènes	42
Section VIII : Les comorbidités	42
A Le trouble oppositionnel	43
B Les troubles des apprentissages	43
C Les troubles du sommeil	44
Chapitre VII : Evolution avec l'âge	44
Section I : L'âge préscolaire	44
Section II : L'âge scolaire	45
Section III : L'adolescence	46
Section IV : L'âge adulte	46

DEUXIEME PARTIE : La prise en charge du Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité **48**

Chapitre I : La prise en charge non pharmacologique	49
Section I : L'étape informative	50
Section II : Les thérapies cognitives	51
Section III : Les thérapies comportementales	52
Section IV : Les thérapies cognitivo-comportementales	53
Section V : Les thérapies analytiques	54
Section VI : L'éducation familiale et la pédagogie scolaire	54
Chapitre II : La prise en charge pharmacologique	56
Section I : Le Méthylphénidate	56
A Présentation de la molécule	56
1 La formule chimique	57
2 Les classifications	57
3 Les formes pharmaceutiques	58
4 Les conditions de prescription et de délivrance	58
B La pharmacologie	60
1 La pharmacodynamie	60
2 La pharmacocinétique	61
C La thérapeutique	64
1 Les indications	64
2 La posologie et le mode d'administration	64
3 Les risques	66
a Les effets indésirables	66
b Les mises en garde	67
c Les contre-indications	67

4 L'optimisation du suivi du patient _____	68
Section II : L'Atomoxétine _____	69
A Présentation de la molécule _____	69
1 La formule chimique _____	70
2 Les classifications _____	70
3 Les formes pharmaceutiques _____	71
4 Les conditions de prescription et de délivrance _____	71
B La pharmacologie _____	71
1 La pharmacodynamie _____	71
2 La pharmacocinétique _____	72
a L'absorption _____	72
b La distribution _____	72
c Les biotransformations _____	72
d L'élimination _____	73
C La thérapeutique _____	74
1 Les indications _____	74
2 La posologie et le mode d'administration _____	74
3 Les risques _____	75
a Les effets indésirables _____	75
b Le surdosage _____	76
c Les contre indications _____	77
d Les interactions médicamenteuses _____	77
4 L'optimisation du suivi du patient _____	78
Section III : Les autres alternatives médicamenteuses _____	78
A Les amphétamines _____	78
B Les antidépresseurs _____	79
C Les antipsychotiques _____	79
D Les autres traitements : clonidine, carbamazépine, modafinil, fer _____	80
Section IV : L'évolution statistique de la prise en charge du TDAH _____	80
Conclusion _____	82

TROISIEME PARTIE : Vers une meilleure prise en charge du Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité en Europe et plus particulièrement en France _____ 87

Chapitre I : Les actions réglementaires menées en Europe pour améliorer la prise en charge du TDAH _____	88
Section I : Les différentes procédures d'arbitrage _____	88
Section II : La procédure d'arbitrage selon l'article 31 _____	91
A La saisine _____	91
B L'initiation de la procédure d'arbitrage _____	92
C Les étapes clés de la procédure _____	94
D Les documents soumis pour l'évaluation _____	96
E L'explication orale _____	98
F Les conclusions de la procédure d'arbitrage _____	99
1 L'avis du CHMP _____	99
2 Les étapes clés de la phase post-avis de la procédure d'arbitrage _____	100
3 La procédure de ré-examen _____	101
4 Les modifications de l'information produit _____	102

5 La décision de la Commission Européenne _____	103
Section III : Les conclusions de la procédure d'arbitrage _____	104
Section IV : Le Plan de Gestion des Risques (PGR) _____	106
Chapitre II : Les actions réglementaires menées en France pour améliorer la prise en charge du	
TDAH _____	108
Section I : Le rapport de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes _____	108
A L'actualisation des données 2006 – 2011 du Centre d'Evaluation et d'Information de Pharmacovigilance d'Ile de France _____	108
B Les données de détournement et des pratiques d'injection en région PACA – Corse : enquête du Centre d'Evaluation et d'Information de Pharmacovigilance de Marseille _____	109
C Conclusion _____	111
Section II : Le rapport de la Commission Nationale de Pharmacovigilance _____	112
Section III : Les actions mises en place _____	113
A La réalisation d'études _____	114
B Les documents de minimisation du risque _____	115
1 Site internet _____	117
2 Lettre à destination des professionnels de santé _____	117
3 Brochure d'information à destination des patients et de leur entourage _____	122
C Bilan sur les actions mises en place _____	122
Section IV : Conclusion sur les actions réglementaires menées en France pour améliorer la prise en charge du TDAH _____	123
Conclusion _____	124
Bibliographie _____	126
Liste des Annexes _____	131
Title, summary and keywords _____	176
Résumé _____	177

Liste des tableaux et des figures

Figure 1 : Extrait de <u>Crassa-Tignasse</u>	13
Figure 2 : Les neurones noradrénergiques au niveau du système nerveux central.....	22
Figure 3 : Les faisceaux méso- limbique et méso-cortical du système dopaminergique central.....	23
Tableau 1 : Les facteurs neurobiologiques.....	24
Tableau 2 : Les différentes ondes cérébrales humaines.....	25
Figure 4 : Les différentes ondes cérébrales humaines.....	25
Figure 5 : Formule chimique du méthylphénidate.....	57
Figure 6 : Spécificités d’une ordonnance sécurisée.....	59
Figure 7 : Action du méthylphénidate sur les monoamines au niveau de la synapse.....	61
Tableau 3 : Pharmacocinétique du méthylphénidate en fonction de la forme pharmaceutique du médicament.....	62
Tableau 4 : Les effets indésirables des médicaments contenant du métylphénidate.....	66
Figure 8 : Formule chimique de l’atomoxétine.....	70
Tableau 5 : Les effets indésirables des médicaments contenant de l’atomoxétine.....	76
Figure 9 : Logigramme décisionnel de la prise en charge du TDAH.....	84
Tableau 6 : Les différents types de procédures d’arbitrage décrites dans la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.....	90
Tableau 7 : Le calendrier d’une procédure d’arbitrage selon l’article 31.....	94
Tableau 8 : Les étapes clés de la phase post avis du CHMP de la procédure d’arbitrage.....	101
Figure 10 : Le processus de réalisation des Communications Directes adressées aux Professionnels de Santé.....	120

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

APA : *American Psychiatric Association* Société Américaine de Psychiatrie

ARS : Agence Régionale de Santé

ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

CE : Commission Européenne

CEIP : Centres d'Evaluation et d'Information de Pharmacovigilance

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use* Comité des Médicaments à Usage Humain

CIM : Classification Internationale des Maladies

CMD-h : *Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedure – Human* Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées des médicaments à usage humain

CNPV : Commission Nationale de Pharmacovigilance

CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes

CP : Procédure Centralisée

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DCI : Dénomination Commune Internationale

DCP : Procédure Décentralisée

DDD : *Defined Daily Dose* Posologie journalière établie

DHCP : *Direct HealthCare Professional communications* Communications directes adressées aux professionnels de santé

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

EMA : Agence Européenne du Médicament

FDA : *Food and Drug Administration* Agence américaine des produits alimentaires et médicaux

HAS : Haute Autorité de Santé

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

MP : MéthylPhénidate

MRP : Procédure de Reconnaissance Mutuelle

NCA : *National Competent Authority* Autorité Nationale Compétente sur la régulation des médicaments

NP : Procédure Nationale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PACA : Provence Alpes Côte d'Azur

PGR : Plan européen de Gestion des Risques

PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* Comité d'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RIP : Revue de l'Information Produit

RQD : Revue Qualité des Documents

SMR : Service Médical Rendu

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité

UE : Union Européenne

Introduction

Le début du mois de septembre en France est synonyme de rentrée et suite à la longue période des congés d'été, il est temps de reprendre le chemin de l'école. En cette année 2014, nous porterons une attention particulière à nos élèves. En effet, la réforme des rythmes scolaires qui entre en vigueur cette année fait beaucoup parler d'elle. Les nombreux articles, commentaires et reportages que nous avons pu lire, écouter et regarder témoignent de l'importance que notre société accorde à l'éducation des enfants afin que toutes les conditions soient réunies pour leur permettre le meilleur apprentissage possible.

A l'heure donc de la rentrée, les écoliers ont rejoint leur classe et pour certains d'entre eux sont entrés au cours primaire ; étape importante pour les enfants de ce cours qui y démarreront notamment les apprentissages de la lecture et de l'écriture ainsi que des mathématiques. Les parents comptent sur les professeurs pour que leur progéniture acquière toutes ces connaissances. Mais parfois la bonne volonté des enseignants est mise à rude épreuve face au comportement de certains écoliers. Je pense notamment aux enfants dissipés, chahuteurs qui n'arrivent pas à rester concentrés, qui perturbent la classe et qui sont couramment désignés par le qualificatif « hyperactif ». C'est vers ces derniers que mon attention s'est portée durant l'écriture de cette thèse qui portera sur le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) et l'amélioration de sa prise en charge en Europe et plus particulièrement en France. Le trouble est souvent détecté par les enseignants au cours des premiers mois suivant l'entrée au primaire des élèves. La collaboration entre les familles d'enfants hyperactifs, leur équipe pédagogique et les professionnels de santé qui les suivront est nécessaire pour une meilleure prise en charge du TDAH. Une fois que le trouble sera bien compris de chaque acteur, les enjeux concernant l'épanouissement de l'enfant pourront alors être établis et des solutions adaptées pourront être mises en place.

Je me suis intéressée au TDAH au cours de mon stage de fin d'étude effectué au laboratoire pharmaceutique JANSSEN, au sein du service des Affaires Réglementaires où j'ai été amenée à traiter des dossiers sur les médicaments du système nerveux central et notamment sur le CONCERTA®, dont le principe actif est le chlorhydrate de méthylphénidate, la seule molécule autorisée en France dans le traitement du TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans.

Au cours de cette thèse, nous aborderons ainsi le TDAH et sa prise en charge puis l'amélioration de cette dernière.

Suite à un bref historique, nous étudierons d'abord les symptômes, les classifications et la définition du TDAH, puis nous nous intéresserons à son épidémiologie, son étiologie, ensuite à sa physiopathologie et à son diagnostic pour finir avec son évolution avec l'âge.

Nous nous consacrerons dans un deuxième temps à la prise en charge du TDAH en abordant en premier les différentes solutions non pharmacologiques qui peuvent être mises en place. Puis nous traiterons la prise en charge pharmacologique du TDAH dont les deux molécules spécifiques sont le méthylphénidate et l'atomoxétine.

Par la suite, nous aborderons les actions réglementaires menées en Europe pour améliorer la prise en charge du TDAH par méthylphénidate avec la procédure d'arbitrage et le plan de gestion des risques.

Enfin, nous nous attacherons aux actions réglementaires menées en France suite aux conclusions énoncées par la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes et par la Commission Nationale de Pharmacovigilance. Ces deux commissions dépendent de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Elles évaluent les risques en fonction de leur domaine de compétence et émettent des avis et des propositions.

Nous étudierons ainsi les différentes actions qui ont été mises en place au niveau :

- des professionnels de santé, pour réduire le délai de diagnostic du TDAH, afin que les patients soient plus rapidement pris en charge ;
- de la prise en charge globale de l'hyperactivité, pour qu'elle comporte des traitements spécifiques du TDAH et adaptés aux patients ;
- du contrôle réglementaire des médicaments indiqués dans le TDAH, pour éviter diverses dérives ;

chacune de ces actions concourent à la même finalité : améliorer l'insertion sociale, familiale et scolaire ou professionnelle des personnes présentant un TDAH.

PREMIERE PARTIE :

Le Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité

Dans ce premier chapitre nous nous attacherons à décrire le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH). Tout d'abord en traitant le contexte historique dans lequel des experts vont s'intéresser à ce trouble, puis nous examinerons les symptômes, à la classification et à la définition du TDAH, avant d'aborder les données sur l'épidémiologie puis l'étiologie de l'hyperactivité. Ensuite nous étudierons la physiologie du TDAH et comment le diagnostic est établi, enfin nous terminerons par la description de l'évolution de l'hyperactivité avec l'âge.

Chapitre I : Le contexte historique de la mise en évidence de l'hyperactivité

Suite à la révolution industrielle, les conditions de vie des enfants commencent à être réglementées en Europe. Il émerge à cette époque une volonté de protéger l'enfance et d'éduquer les jeunes. C'est dans ce contexte que les premiers experts s'intéresseront à l'hyperactivité chez l'enfant. Les premières descriptions et définitions du Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité (TDAH) seront établies plus d'un siècle après.

Section I : La naissance du concept de l'instabilité à partir de la description de ses symptômes

L'hyperactivité est décrite pour la première fois en 1844 par le Docteur Heinrich HOFFMANN (1809-1894) dans une bande dessinée qu'il a réalisée pour son fils alors âgé de trois ans. Le médecin allemand a étudié à Heidelberg, puis à Paris, avant de diriger et réformer le département de psychiatrie de Francfort-sur-le-Main. Dans son ouvrage *Der Struwwelpeter*, dont la traduction littérale est « Pierre l'ébouriffé » traduite en France sous le titre de *Crassa-Tignasse*, l'auteur décrit le comportement d'enfants hyperactifs à travers des comptines. Dans ce recueil, l'histoire de Philippe-qui-gigote **[Figure 1]** est l'une des comptines qui illustre le mieux le comportement de ces enfants. (1) Ce livre a connu un immense succès en Allemagne puis dans les pays anglophones, après sa traduction par Marc TWAIN. Il fut notamment cité en 1916 par FREUD dans son introduction à la psychanalyse comme une illustration du mode de formation des symptômes.



Figure 1 : Extrait de Crassa-Tiqnasse

Depuis la fin du XIX^{ème} siècle, les symptômes de l'hyperactivité ont été décrits de façon constante par de nombreux auteurs. Cependant, ces derniers ne s'accordent pas sur les conceptions étiologiques et thérapeutiques où transparaissent les affrontements idéologiques, notamment sur l'inné et l'acquis, en fonction de leur approche médicale, psychologique ou sociologique du Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité (TDAH).

Section II : Les apports de la recherche étiologique pour arriver à une description de l'hyperactivité

Les différents experts qui se sont intéressés au TDAH ont d'abord étudié les facteurs psychosociaux qui pouvaient caractériser ce trouble, avant de rechercher son origine parmi des facteurs neurobiologiques pour le décrire.

A Les facteurs psychosociaux

Désiré-Magloire BOURNEVILLE, neurologue français, dans son traité Le traitement médico-pédagogique des différentes formes de l'idiotie de 1897, évoque l'instabilité psychomotrice des enfants qualifiés de « *débiles instables* » dont il propose une description clinique : « *Leur mobilité est exubérante, ils ne restent en place nulle part, se lèvent de table à chaque instant sans motif. S'ils jouent, ils passent rapidement d'un jeu à l'autre, ils se font remarquer par l'indifférence aux observations, la désobéissance et l'indiscipline, ils sont susceptibles et irritables, ils sont contrariants et manifestent des penchants pour la destructivité par manque d'harmonie entre l'impulsivité et les inhibitions [...] si on veut les occuper, il faut varier leurs occupations, à peine ont-ils commencé à lire qu'ils veulent écrire.* » Dans son ouvrage, l'auteur classe l'instabilité parmi l'imbécillité légère qu'il distingue de l'idiotie absolue et de l'idiotie profonde. L'instabilité est donc tout d'abord rattachée à une déficience intellectuelle. (1) (2) (3)

Les aliénistes établissent ensuite une description des difficultés de l'attention. Le psychiatre français Henri DAGONET la caractérise comme « *ce qui nous empêche d'être impulsif* » et le philosophe Théodule RIBOT, considéré comme le fondateur de la psychologie française, est « *l'inventeur du phénomène du trouble de l'attention-hyperactivité* » selon le Docteur Eric KONOFAL. Emil KRAEPELIN,

psychiatre allemand, parle en 1898 de « *psychopathes¹ instables* » présentant des troubles de l'activité, une absence de ligne directrice, une absence de compréhension d'autrui, une humeur versatile et ludique, un manque de persévérance et une tendance à la fatigabilité et à la distractibilité. (1) (2) (3)

B Les facteurs neurobiologiques

Jean DEMOOR, médecin belge, évoque l'expression « *chorée mentale* » en 1901 en soulignant que ce syndrome peut se rencontrer chez des enfants d'intelligence normale et se manifeste par « *un déséquilibre de l'affectivité, des variations excessives des émotions, un manque d'inhibition et d'attention, un besoin incessant de mouvements... Les paroles et les gestes s'expriment par saccades* ». (1)

En 1902, le pédiatre anglais George STILL publie dans la revue *The Lancet* une description clinique précise de l'impulsivité, de l'inattention et des troubles de l'apprentissage à partir de ses observations sur un groupe d'enfants instables qu'il avait suivis. Le médecin avait remarqué que ces derniers présentaient de grosses lésions cérébrales, de méningo-encéphalite ou de traumatisme crânien et avait conclu que l'instabilité pouvait être liée à une lésion neurologique : le « *brain damage syndrome* ». Cette hypothèse sera minimisée par la suite jusqu'à parler de dysfonction cérébrale mineure, faute de démonstration probante d'existence de lésion à ce niveau. De plus, l'approche purement lésionnelle paraît réductrice pour de nombreux auteurs qui n'excluent ni un trouble moteur, ni une pathogénie psycho-affective. (1) (2) (3)

C L'évolution de la description de l'hyperactivité grâce à l'apport de ces deux approches

Au XXème siècle, il est admis que l'enfant doit être surveillé et éduqué. Dans les milieux aisés, ces tâches sont ainsi confiées à l'époque aux précepteurs et aux éducateurs spécialisés. De nombreux auteurs s'intéressent alors au devenir scolaire et social des enfants instables. Georges PHILIPPE et Jean PAUL-BONCOUR, deux médecins français, consacrent un chapitre à l'instabilité dans leur livre *Anomalies mentales des écoliers* de 1905, où il est mentionné que l'écolier instable ne peut « *fixer son attention soit pour écouter, soit pour répondre, soit pour comprendre. Perpétuellement et malgré*

¹ *Psychopathe désigne à cette époque les malades atteints de toutes les formes mineures des troubles mentaux.*

lui, son esprit se tourne ailleurs. L'instabilité physique n'est pas moins prononcée que l'instabilité mentale. Ils sont brillants en certaines branches de l'enseignement, ils sont nuls dans d'autres. Ils montrent une déconcertante dysharmonie [...] on les retrouve dans la vie comme à l'école avec les mêmes habitudes d'instabilité ».

PAUL-BONCOUR distingue dans La sélection morale des écoliers instables à l'école Théophile-Roussel de 1919 les indisciplinés ou instables simples de ceux atteints de troubles associés. Emile LAURENT, médecin-inspecteur des écoles, publie La criminalité infantile en 1906 où il dépeint des élèves « *irréductibles qui sont grossiers et insolents, prompts aux coups, se mêlant à toutes les querelles [...] en classe, ils sont une cause perpétuelle de désordre. Ce sont des impulsifs. Toute réprimande les met hors d'eux-mêmes. Ils se lèvent sans raison, parlent à haute voix, apostrophent leurs camarades ou leurs maîtres ».*

Philippe CHASLIN, psychiatre français met au point un questionnaire sur l'attitude en classe dans Éléments de sémiologie clinique mentale de 1912 où sont listés des symptômes comme : bavardage, agitation, turbulence, dissipation, attention apparente, attention réelle, continuité de l'attention... Le docteur Marcel NATHAN et l'éducateur Henri DUROT écrivent leur définition de l'instabilité « *incapacité à garder l'immobilité et à fixer l'attention sur un exercice scolaire* » dans leurs Conférences médico-pédagogiques sur les arriérés pédagogiques de 1913. Le fondateur de la pédopsychiatrie en France, Georges HEUYER, évoque dans sa thèse Les enfants anormaux et les délinquants juvéniles de 1914, les composantes de l'instabilité : « *un défaut d'attention ou instabilité mentale, hyperactivité et incorrigibilité [...] quelques fois ces instables sont intelligents, ce sont des arriérés scolaires par défaut d'attention* ».

Le neuropsychiatre français Henri WALLON, dans sa thèse L'enfant turbulent de 1925, soulève les difficultés d'adaptation sociale des enfants instables : « *Il veut imposer ses règles à ses camarades mais sans persévérance de sorte que, plutôt que de diriger les jeux, ils les désorganise* ». La psychiatre française Jadwiga ABRAMSON qui réalisa les premières évaluations psychométriques comparatives chez l'enfant instable et l'enfant sain, précise dans son livre L'enfant et l'adolescent instables de 1940 que « *le niveau intellectuel général de l'enfant instable est équivalent à la moyenne d'une population d'enfants non sélectionnés [...] l'insuffisance de la persévérance et de l'attention explique le retard scolaire* ».

Dans la seconde édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders DSM-II*), ouvrage de référence qui classe et catégorise des

critères diagnostiques et des recherches statistiques sur les troubles mentaux spécifiques, publiée en 1968 par la Société Américaine de Psychiatrie (*American Psychiatric Association* APA), l'agitation, la distractibilité et le manque d'attention sont associés à un diagnostic de « *réaction hyperkinétique* » seulement si ces caractéristiques résultent d'une souffrance affective. Ce diagnostic doit cependant être écarté si les symptômes résultent d'une lésion cérébrale. Cette distinction s'imprègne de l'approche analytique très présente aux Etats-Unis à cette époque.

Chapitre II : De la description des symptômes à l'élaboration de classifications

L'hyperactivité désigne d'une part un excès ou un désordre de l'activité, mais également l'association de trois groupes de symptômes : l'hyperactivité ou l'agitation, l'inattention et l'impulsivité. L'hyperactivité désigne donc à la fois le syndrome et le symptôme.

La troisième version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-III) de 1980 marque une rupture avec la psychanalyse. La Société américaine de psychiatrie propose une nouvelle terminologie : « *trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité* ». "*L'inattention anormale pour l'âge*" est alors en exergue, avant l'hyperactivité motrice elle-même. Ainsi, le diagnostic repose sur l'analyse des trois critères suivants :

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

Dans la version révisée du DSM-III de 1987 l'appellation « *hyperactivité avec déficit de l'attention* » remplace la précédente. L'hyperactivité devient donc un critère majeur pour le diagnostic. Une liste

de quatorze manifestations liées aux trois critères diagnostiques précédemment évoqués est établie. La présence de huit de ces symptômes suffit à poser le diagnostic. (3) (4) (5)

De nos jours, deux classifications sont utilisées : la dixième édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1993 [**Annexe 1**], ainsi que la classification américaine du DSM-5 publiée en mai 2013 [**Annexe 2**]. Elles requièrent la présence d'un nombre suffisant de symptômes d'inattention et d'hyperactivité / impulsivité, sans rapport avec le niveau de développement général de l'enfant et persistant depuis plusieurs mois. Ces symptômes doivent être observables dans des contextes différents et être associés à des troubles de l'adaptation et du fonctionnement social. (6)

La DSM-V adopte l'expression « *déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)* » qui est définie comme un trouble comportemental d'origine neurobiologique comportant des problèmes de concentration associés à de l'impulsivité et une hyperactivité psychomotrice. Il existe trois types de TDAH : avec prédominance « *déficit attentionnel* », avec prédominance « *hyperactivité / impulsivité* » ou de type mixte (hyperactivité et / ou impulsivité et troubles attentionnels associés).

La CIM 10 maintient le terme de troubles hyperkinétiques (code F90) définis comme des « *troubles caractérisés par un début précoce (habituellement au cours des cinq premières années de la vie), un manque de persévérance dans les activités qui exigent une participation cognitive et une tendance à passer d'une activité à l'autre sans en finir aucune, associés à une activité globale désorganisée, incoordonnée et excessive* ». Cette classification exige donc la présence concomitante de symptômes d'inattention, d'impulsivité ou d'hyperactivité.

Des pédopsychiatres français ont proposé une classification, dont la principale caractéristique est de viser à resituer les symptômes manifestes dans une approche du fonctionnement psychique global de l'enfant et non pas seulement sur des syndromes s'appuyant essentiellement sur la description de comportements. La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA) range l'hyperkinésie avec troubles de l'attention parmi les troubles des conduites et des comportements. Elle est caractérisée ainsi : « *sur le versant psychique par des difficultés à fixer l'attention, un manque de constance dans les activités qui exigent une participation cognitive, une tendance à une activité désorganisée, non-coordonnée et excessive, et un certain degré d'impulsivité ; - sur le plan moteur par une hyperactivité ou une agitation motrice incessante.* » (7) (3) (5)

Chapitre III : L'épidémiologie

Il est difficile d'estimer avec précision le nombre de personnes hyperactives dans une population, cependant il est constamment établi que les enfants de sexe masculin sont les plus touchés par le TDAH.

Section I : La prévalence

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées à travers le monde pour déterminer la fréquence du trouble au sein d'une population. Mais les résultats varient d'une étude à l'autre. En effet, la population clinique est délicate à sélectionner et des biais de recrutement ne sont pas toujours contrôlables notamment dans la population pédiatrique.

Malgré un diagnostic basé sur des critères cliniques, le TDAH reste controversé. Il est reconnu comme tel lorsque les symptômes qui le caractérisent constituent un handicap pour l'enfant et donc une source de souffrance. Les chiffres peuvent varier de façon importante selon les critères diagnostiques utilisés. Selon une étude menée en France, la prévalence du trouble a pu être estimée à 2,5% chez les enfants de 2 à 6 ans (8) mais elle est beaucoup plus importante avec la classification DSM. De plus, l'évolution de cette classification, avec la différenciation en sous-types dans sa quatrième version, entraîne une augmentation des chiffres par rapport aux précédentes versions (9) : 9,6% pour le DSM III, 10,9% pour la DSM III R et 17,7% pour la DSM IV (9% de forme inattentive, 3,9% de forme hyperactive et 4,8% de forme mixte). Une autre étude confirme cette augmentation (10) : 7,3% pour DSM III, 10,4% pour DSM IV (5,4% de forme inattentive, 2,4% de forme hyperactive et 2,6% de forme mixte).

En France, selon des études épidémiologiques utilisant la CIM 10, la prévalence serait de l'ordre de 2% pour la période d'âge scolaire. Ces études ne comprennent que les formes les plus sévères de TDAH, retenues par les experts (expertise collective INSERM). De plus, la répartition selon le genre serait la suivante, 3 à 4% chez les garçons et 1% chez les filles. (5)

Toujours dans l'hexagone, mais en se basant cette fois sur les critères du DSM-IV-TR, une enquête téléphonique menée en 2008 auprès d'environ mille foyers comprenant un enfant de six à douze ans,

le taux de prévalence de TDAH retrouvé est de 3,5 à 5,6% des enfants de plus de six ans avec un rapport de trois garçons pour une fille. (5)

Section II : L'âge et le sexe

La prévalence du TDAH varie en fonction de l'âge et du sexe des sujets. La prévalence est plus élevée chez les garçons que chez les filles : 2 à 4 garçons pour une fille dans la population générale, 9 garçons pour une fille dans la population clinique. (11) La plus grande différence de distribution entre garçons et filles est observée chez les enfants d'âge scolaire. A cet âge, la prévalence du TDAH est vraisemblablement sous estimée chez les filles. Les garçons, hyperactifs impulsifs présentent des tableaux cliniques bruyants facilement repérables, tandis que les filles présenteraient plutôt des troubles de l'attention ce qui retarderait leur prise en charge.

La prévalence du TDAH est élevée dans l'enfance, puis diminue avec l'âge. Le TDAH persisterait dans 66 à 85% des cas à l'adolescence. Cependant, les symptômes tendent à s'atténuer avec l'âge. L'hyperactivité et l'impulsivité peuvent même disparaître totalement alors que les troubles attentionnels ont tendance à persister. La diminution des symptômes est plus importante chez les garçons que chez les filles du fait que ces dernières présentent plus fréquemment le sous-type déficit attentionnel qui reste plus stable dans le temps.

Chapitre IV : L'étiologie

Les causes du TDAH sont multiples et résultent de la combinaison de facteurs biologiques, environnementaux et culturels. (11)

Section I : Les facteurs psychophysiologiques

Le TDAH est caractérisé par une déficience des processus d'autorégulation ou d'autocontrôle qui permettent une adaptation optimale du comportement de l'individu à son environnement. Ce processus fait intervenir la capacité à sélectionner une réponse parmi d'autres possibles, à la séquencer en opérations élémentaires que le sujet doit organiser, hiérarchiser et planifier. Le défaut d'inhibition de réponse, observé dans le TDAH, perturbe directement les quatre fonctions exécutives suivantes :

- La mémoire de travail
- L'autorégulation des processus de motivation, de vigilance et des affects
- L'internalisation du discours
- La reconstitution

L'impulsivité caractéristique du TDAH serait donc le reflet d'une perturbation globale des fonctions exécutives.

Section II : Les facteurs neurobiologiques

Deux systèmes de transmission de l'influx nerveux sont touchés chez les personnes présentant un TDAH, le système noradrénergique et le système dopaminergique. Ces deux systèmes sont présents à la fois en périphérie et au niveau du système nerveux central. Chez les personnes hyperactives, c'est au niveau du système nerveux central que se localisent les anomalies de fonctionnement.

A Le système noradrénergique

Nous nous intéressons tout particulièrement aux neurones noradrénergiques du *locus coeruleus* qui interviennent dans la vigilance et dans les processus d'attention sélective. Ils réagissent aux stimuli nouveaux et leur activité diminue avec la répétition du stimulus, ce phénomène peut être qualifié « *d'habituation* ».

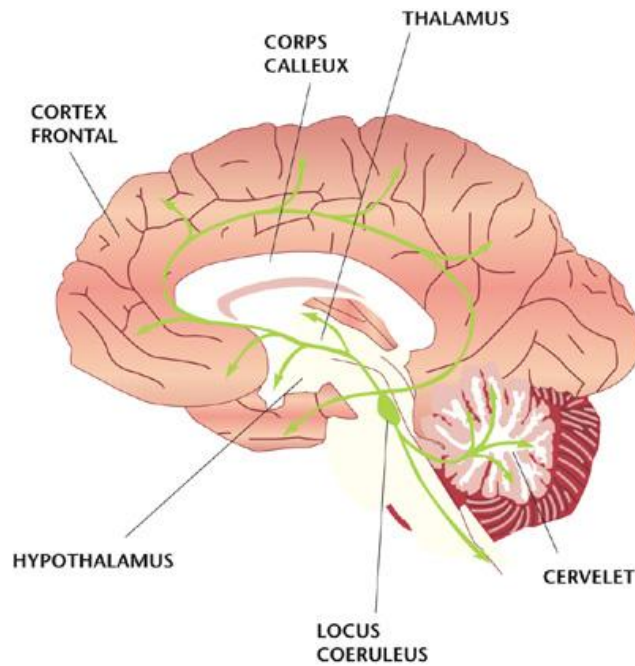


Figure 2 : Les neurones noradrénergiques au niveau du système nerveux central (12)

Le système noradrénergique innerve de façon importante le cortex préfrontal, qui joue un rôle fondamental à trois niveaux :

- le traitement et la hiérarchisation de l'information
- les processus d'inhibition de réponse à des stimuli « *perturbateurs* »
- la mémoire de travail

Les patients atteints de TDAH présentent une diminution de l'activité globale du système noradrénergique. Une hypoactivité corticale serait impliquée dans le déficit de mémoire de travail et une hyperactivité sous-corticale provoquerait l'excitabilité. (1)

B **Système dopaminergique**

La dopamine intervient dans l'initiative et l'harmonisation de la motricité, mais également dans l'éveil, l'attention et la mémorisation.

Il existe différentes voies dopaminergiques au niveau central, celles qui nous intéressent tout particulièrement sont celles des faisceaux méso-limbique et méso-cortical, qui sont impliquées dans :

- les mécanismes de récompense,
- l'apprentissage et la mémoire,
- les réactions comportementales liées à l'émotivité et à l'anxiété.

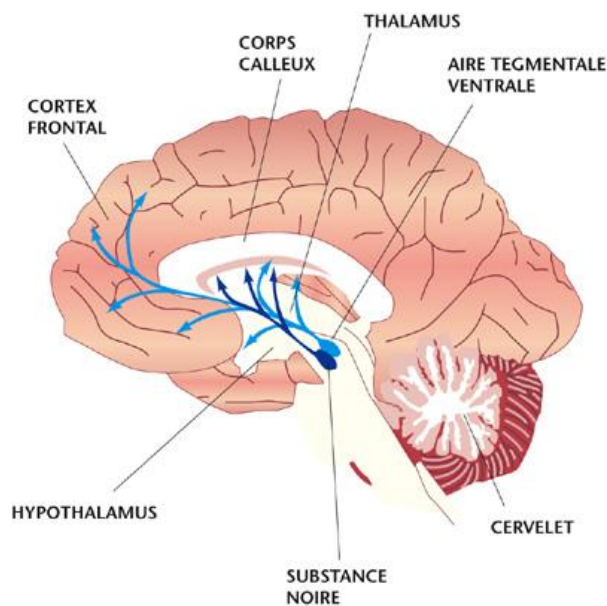


Figure 3 : Les faisceaux méso-limbique et méso-cortical du système dopaminergique central (13)

La voie méso-limbique, ci-dessus représentée en bleu foncé, trouve son origine dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) du mésencéphale et les projections dopaminergiques ont pour cible le noyau accumbens, la stria terminalis, les tubercules olfactifs, le septum l'amygdale, l'hippocampe.

Ce réseau neuronal, qui représente le système de récompense / renforcement participe au contrôle des processus motivationnels et de récompense, il est également impliqué dans les phénomènes de dépendances et d'addiction.

La voie méso-corticale ci-dessus représentée en bleu clair, trouve son origine dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale et les projections dopaminergiques ont pour cible le cortex frontal et ventral, en particulier sur le gyrus cingulaire antérieur, l'aire entorhinale et le cortex préfrontal.

Elle joue un rôle dans la concentration et les fonctions exécutives comme la mémoire de travail.

Les neurones dopaminergiques sont impliqués dans les processus motivationnels et de renforcement, ils régulent la réponse motrice et comportementale. Ils sont essentiels à la sélection, l'initiation, le séquençage et le maintien des fonctions motrices.

L'activation des neurones dopaminergiques diminue la réponse aux stimuli nouveaux, favorisant ainsi une certaine redondance des informations. Cette redondance permet le maintien d'un état, favorise une aptitude à la réponse et facilite les processus de « *renforcement* » en permettant la formation d'associations « *stimulus – réponse* ».

Les patients atteints de TDAH présentent une diminution de l'activité globale du système dopaminergique.

Les troubles de l'attention seraient liés à une hypo-activation corticale des circuits de la dopamine, tandis que l'hyperactivité sous corticale de ce neuromédiateur serait responsable de l'agitation et de l'impulsivité. (1)

De manière très schématique, nous pouvons synthétiser l'altération du fonctionnement des systèmes neurobiologiques chez les patients présentant un TDAH par le tableau ci-dessous :

Système	Activité	Effets physiologiques	TDAH : diminution de l'influx nerveux
Noradrénergique	Corticale	Vigilance Attention sélective Mémoire de travail	Inattention
	Sous-corticale	Réaction à la nouveauté Filtrage des stimuli inappropriés	Excitabilité
Dopaminergique	Corticale	Motivation	Inattention
	Sous-corticale	Renforcement, diminution de la réponse aux stimuli nouveaux Régulation de la réponse motrice	Hyperactivité Impulsivité

Tableau 1 : Les facteurs neurobiologiques

Section III : Les facteurs neuro-anatomo-psychologiques

L'utilisation de différentes techniques d'imagerie a permis d'explorer les structures cérébrales pour connaître leur implication dans le TDAH. Ainsi, le cortex préfrontal, les ganglions de la base et le cervelet, dont l'activité est modulée par les systèmes dopaminergiques et noradrénergiques et qui interagissent dans les processus de contrôle et d'inhibition comportementale, jouent un rôle dans le TDAH.

A L'électro-encéphalogramme

Les études en électro-encéphalographie montrent des différences chez les enfants hyperactifs en comparaison des sujets témoins. Les sujets avec un TDAH isolé présentent lors de l'état de veille une diminution de l'activité rapide (ondes bêta) dans la région frontale. Cette diminution est aussi présente chez les patients associant inattention et hyperactivité à laquelle s'ajoute de plus, une augmentation de l'activité lente (les ondes thêta). (1)

Onde	Fréquence	Activité
Bêta	12 – 45 Hz	Activité cérébrale intense
Alpha	8,5 – 12 Hz	Conscience apaisée
Thêta	4,5 – 8 Hz	Somnolence, mémorisation, hypnose
Delta	0 – 4 Hz	Sommeil profond

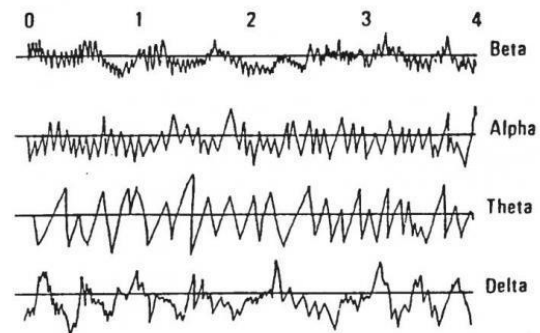


Tableau 2 et Figure 4 : Les différentes ondes cérébrales humaines (14)

Chez les hyperactifs/impulsifs un excès des rythmes rapides et une baisse des rythmes lents sont observables, ce qui pourrait traduire un éveil excessif. La corrélation d'activité entre les deux hémisphères, également appelée cohérence interhémisphérique, est modifiée chez les enfants hyperactifs : une hypercohérence ou une hypocohérence sont retrouvées selon les formes cliniques de l'hyperactivité ou les régions corticales. Enfin, l'électro-encéphalographie révèle une modification

de l'architecture du sommeil chez les enfants hyperactifs avec une possible augmentation de la durée du sommeil paradoxal.

B L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'imagerie cérébrale peut objectiver des différences anatomiques. Ainsi l'IRM montre une réduction du volume du cortex préfrontal droit, du noyau caudé et du vermis cérébelleux (partie médiane du cervelet) chez les patients TDAH et une perte voire une inversion, de l'asymétrie des noyaux caudés.

Des études montrent une diminution de l'activation cérébrale dans les régions pariétales droites et une augmentation dans les aires frontales. (15) (16)

Chez l'animal, des lésions du striatum entraînent une hyperactivité locomotrice, des déficits de l'attention et de la mémorisation. En se basant sur ces observations, certains auteurs font l'hypothèse qu'un défaut d'inhibition striatale d'origine lésionnelle, secondaire à des ischémies ou à des hypoxies périnatales, pourraient être responsables, au moins en partie, de la symptomatologie du TDAH.

C Le scanner

Le PETscan (Positron Emission Tomography) et le SPECTscan (Single Photon Emission Computerized Tomography) permettent une étude indirecte du métabolisme du cerveau et donc de son activité.

Des études réalisées avec le PETscan ont montré une réduction globale de 8% du métabolisme cérébral du glucose chez les sujets hyperactifs par rapport aux sujets témoins. La réduction était plus importante dans le cortex préfrontal, le striatum et le thalamus. Ces régions cérébrales sont impliquées dans le contrôle de l'activité motrice et dans l'attention. (17)

Des expérimentations menées avec le SPECTscan révèlent une diminution des débits sanguins régionaux dans le striatum et les régions périventriculaires postérieures chez des sujets hyperactifs présentant un trouble dysphasique associé.

Section IV : Les facteurs génétiques

La génétique a permis de mettre en évidence l'existence de facteurs héréditaires et l'existence de gènes susceptibles de porter des anomalies impliquées dans la survenue du TDAH.

A Les vulnérabilités génétiques

De nombreux travaux ont mis en évidence l'existence de lignées familiales d'hyperactivité. Le risque d'hyperactivité est cinq fois plus élevé chez un apparenté du premier degré d'un hyperactif que chez un sujet sain. Des études d'adoption ont montré que les parents biologiques d'enfants hyperactifs présentent trois à cinq fois plus de risque d'être porteurs de ce trouble que les parents adoptifs. Les études chez les jumeaux montrent pour le TDAH ou ses symptômes comportementaux ou cognitifs, des taux de concordance plus élevés chez les jumeaux monozygotes (66%) que chez les jumeaux dizygotes (28%) avec une héritabilité estimée à 80%. (1) Le TDAH a donc un mode de transmission à caractère familial.

B Les gènes candidats

Des travaux en génétique moléculaire ont permis d'identifier plusieurs gènes candidats impliquant le système dopaminergique dans l'hyperactivité. Le gène du transporteur de la dopamine (dopamine transporter : DAT) a été plus particulièrement étudié et l'un des allèles (le 10-R) du gène codant pour le DAT serait associé au TDAH. (18)

Des anomalies du gène codant pour le récepteur dopaminergique D4 (DRD4) pourraient aussi être impliquées. Ce récepteur est principalement localisé dans le cortex préfrontal lui-même impliqué dans les processus d'attention et dans l'inhibition comportementale.

L'allèle 7-repeat du gène du DRD4 serait plus fréquent chez les sujets présentant un TDAH que chez les sujets témoins (19) (20). L'expression in-vitro de cet allèle se traduit par une importante diminution de la réponse cellulaire à la dopamine.

Section V : Les aspects tempéramentaux

Le concept de tempérament fait référence à des types prédéfinis de modalité d'interactions d'un individu avec son environnement. Le tempérament apparaît très précocement dans le développement du sujet, il peut même être considéré comme inné et possède un fondement biologique et génétique. Il semble être la manifestation la plus précoce de la personnalité. Le type de tempérament est construit autour de trois dimensions : sociabilité, émotionnalité et activité.

Un profil de tempérament particulier distingue les enfants TDAH dès le plus jeune âge : humeur négative, faible persévérance à la tâche, faible capacité d'adaptation à la tâche, faibles capacités d'adaptation, niveau élevé de distractibilité. De plus, certaines études laissent supposer un dysfonctionnement dans la dimension émotionnalité avec une hyporéactivité physiologique.

Les difficultés précoces d'adaptation, en particulier les comportements d'opposition, pourraient être un marqueur de l'hyperactivité.

Section VI : Les facteurs environnementaux et culturels

Les facteurs psychosociaux ne semblent pas jouer un rôle étiopathologique primaire vis-à-vis du TDAH mais plutôt dans la survenue d'un trouble oppositionnel² ou d'un trouble des conduites comorbides qui conditionne en partie l'évolution du TDAH vers une aggravation.

Les facteurs alimentaires comme les colorants, les agents de conservation, les arômes artificiels, les apports excessifs de sucre ont longtemps été suspectés d'implication dans le TDAH, mais aucun lien significatif n'a été montré.

L'absorption de plomb induit une distractibilité, une hyperactivité, une instabilité et un retard mental.

Certains problèmes obstétricaux ou périnataux provoquant une hypoxie prédisposent les enfants au TDAH. (21)

Comme pour l'ensemble des troubles psychiatriques de l'enfance, le rôle de l'environnement psychosocial semble être déterminant mais pas à l'origine de ceux-ci. (22)

² Le trouble oppositionnel sera décrit plus loin en Chapitre VI – Section VIII - A

De plus, les facteurs environnementaux suivants ont une influence significative : mésentente parentale sévère, faible niveau socio-économique, famille nombreuse, criminalité paternelle, trouble mental maternel, placement familial. Le cumul de ces facteurs permet de déterminer un « *index d'adversité* » qui, lorsqu'il est important, est prédictif d'une prévalence importante du TDAH et des troubles psychopathologiques qui lui sont associés. (23) (24)

L'environnement psychosocial n'est pas un facteur prédictif spécifique du TDAH mais il doit plutôt être considéré comme un facteur favorisant ou précipitant chez des sujets avec une vulnérabilité sous-jacente, ou comme un modificateur de l'évolution naturelle du trouble.

Chapitre IV : La physiopathologie

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité est caractérisé par deux groupes de symptômes : ceux de l'inattention et ceux de l'hyperactivité / impulsivité, auxquels s'ajoutent d'autres manifestations non spécifiques du TDAH mais qui lui sont régulièrement associées.

Section I : Les difficultés attentionnelles

Le trouble de l'attention est considéré comme la base physiopathologique du dysfonctionnement, c'est donc l'élément central du syndrome pour établir le diagnostic d'hyperactivité. (11)

L'attention est définie par BOSSUET comme une « *application volontaire de notre esprit sur un objet* » tout en précisant que « *l'attention est mêlée de volontaire et d'involontaire* » ce qui correspond à la part de l'affectif, de la motivation ou de la passion. Classiquement, l'attention est définie selon trois types :

- L'attention sélective : elle permet de se concentrer sur une tâche en dépit d'éléments distracteurs,
- L'attention soutenue : elle maintient dans le temps une vigilance efficace,
- L'attention flexible : elle permet d'interrompre ou d'infléchir une activité en cours et d'orienter l'attention en faveur d'un événement pertinent.

L'équilibre est fragile entre ces trois impératifs : si notre attention se laisse distraire par tout ce qui bouge dans notre environnement, nous parlerons de déficit de concentration ou de distractibilité et si nous sommes insuffisamment sensibles aux sollicitations externes nous pourrions évoquer une faible capacité attentionnelle. L'attention dépend également des capacités d'endurance, de la motivation et du niveau de développement cognitif. (1)

Les enfants présentant un TDAH ne sont pas capables de soutenir leur attention de façon prolongée lors d'activités banales du quotidien. Leur distractibilité est quasi constante avec impossibilité de saisir l'information pertinente dès qu'il existe des éléments distracteurs tels que les bruits de fond. Ils oublient facilement ce qui leur est demandé ainsi que leur équipement personnel. Ces enfants présentent des difficultés à organiser leurs activités et ils terminent rarement ce qu'ils entreprennent. Ils sont souvent attirés par des éléments peu importants de leur environnement. Leur inattention est maximale dans des situations de groupe ou dans des situations chargées d'une certaine excitation comme les fêtes ou les réunions de famille. (11)

Section II : L'hyperactivité / impulsivité

L'hyperactivité et l'impulsivité sont deux symptômes liés, c'est pourquoi, après les avoir définis, nous les décrirons ensemble. (1)

A L'hyperactivité (ou l'agitation)

Il s'agit d'un syndrome associant tout ou partie de trois composantes : l'inattention, l'agitation et l'impulsivité. C'est une agitation physique qui se manifeste quasi constamment et qui perturbe l'ordonnement de toute activité. Il s'agit d'un trouble comportemental autant que corporel.

B L'impulsivité

Elle se révèle chez les enfants hyperactifs par le fait qu'ils paraissent vivre en permanence dans la précipitation et dans l'impatience de parler ou d'agir. Ils peuvent attendrir par leur spontanéité ou étonner par leur désinvolture, ils semblent à l'aise en toute circonstance et sont indiscrets.

C L'hyperactivité et l'impulsivité

Les manifestations de ces deux symptômes caractérisent les hyperactifs. Les enfants présentant un TDAH déploient une activité importante, désordonnée et inefficace. Ils bougent en permanence, soit sur place, en se tortillant, en balançant bras et jambes, soit d'un endroit à l'autre jusqu'à avoir parfois des difficultés à rester dans la même pièce. A l'école, ces enfants se lèvent souvent dans la classe tout au long de la journée et s'agitent en permanence de façon joyeuse. Ils sont bruyants et maladroits, ne peuvent jouer seuls et sollicitent sans cesse l'adulte dont ils parasitent le fonctionnement. Leur agitation motrice rend impossible de les faire rester en place. Les conséquences de leur agitation désordonnée et de leur fréquente prise de risques peuvent conduire à l'observation de stigmates pathognomoniques³ tels qu'incisive médiane ébréchée ou cicatrices à l'arcade sourcilière.

L'impulsivité caractérisée par une intolérance à l'attente et un manque de contrôle est responsable du rejet de l'enfant par son entourage, comme l'illustrent les situations suivantes :

- Ces enfants interviennent volontiers dans les conversations, souvent de façon inappropriée, coupant la parole bruyamment, ce qui est mal accepté par l'entourage.
- Ils abandonnent une activité avant de l'avoir terminée, ce qui pénalise l'organisation de leur travail par une absence de stratégie et une incapacité à planifier.
- Il est difficile pour ces enfants de se conformer aux ordres, ce qui est rapidement interprété comme un refus des règles et des consignes.
- Ils ne supportent pas les contraintes et sont rapidement agressifs lorsqu'ils sont frustrés et semblent insensibles aux récompenses et aux punitions.

L'impulsivité a également des conséquences sur le plan émotionnel, avec des modifications rapides et fréquentes de l'humeur. Les parents et les enseignants décrivent souvent les enfants hyperactifs comme impatients, pressés et désordonnés.

³ *Pathognomonique : caractéristique ou indicatif d'une maladie. Qui dénote spécifiquement un ou plusieurs symptômes typiques. Caractérise le symptôme qui se rencontre seulement dans une maladie déterminée et qui suffit à en établir le diagnostic.* Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement. Recherche et réd. Louise Bérubé., 1991

Section III : Les symptômes associés

Des manifestations non spécifiques au TDAH sont fréquemment associées à ce trouble telles que :

- Des changements rapides de l'humeur qui peuvent être associés à une intolérance à la frustration et à des crises de colère explosives.
- Des difficultés relationnelles liées à l'incapacité de l'enfant à évoluer en groupe, ce qui est souvent un facteur de rejet par le milieu scolaire, voire par le milieu familial.
- Des signes neurologiques mineurs qui peuvent être : des troubles de la coordination motrice, des anomalies dans l'organisation gestuelle et la motricité fine, des troubles du tonus. Ces anomalies interviennent dans la maladresse rencontrée chez les enfants présentant un TDAH et expliquent leurs difficultés à réaliser des activités nécessitant une coordination motrice fine.

La symptomatologie du TDAH évolue avec le développement du sujet. Le plus souvent elle s'exprime sur un mode comportemental chez les enfants d'âge périscolaire et scolaire et sur un mode émotionnel chez les adolescents et les adultes.

Chapitre VI : Le diagnostic

Le diagnostic est avant tout clinique. Il est assez aisé lorsqu'il s'agit de la forme typique : « *un enfant de plus de 6 ans, qui présente, depuis l'acquisition de la marche une agitation excessive, injustifiée au regard de son âge et de ses compétences intellectuelles* ». Mais les symptômes ne suffisent pas à établir le diagnostic notamment en raison de leur subjectivité. Seul un médecin est habilité à poser le diagnostic final, il s'agit généralement d'un pédopsychiatre ou d'un neuropédiatre. Deux échelles diagnostiques sont actuellement validées, l'une proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'autre proposée par l'association américaine de psychiatrie (APA).

Section I : Le diagnostic clinique

Il repose essentiellement sur l'existence de lacunes ou de manques. Ces signes sont subjectifs, il n'existe pas de signe catégoriel pathognomonique³ permettant d'identifier l'hyperactivité. De plus, les symptômes de l'hyperactivité ne sont pas spécifiques. A cela s'ajoute l'appréciation de l'observateur dont la tolérance peut varier. La diversité des sources et le nombre de symptômes de l'hyperactivité sont donc essentiels pour établir ce diagnostic. L'entretien avec les parents d'une part, et avec l'enfant d'autre part, constituent l'étape préalable au diagnostic ; il doit permettre de retracer l'ensemble de la psychopathologie de l'enfant. La consultation doit donc débuter par une reconstitution de l'anamnèse à la recherche d'antécédents médico-psychologiques, de carences affectives ou d'affections parentales somatiques ou psychiques afin de préciser l'histoire du trouble (1) :

- Il convient tout d'abord d'éliminer les causes potentielles liées à l'état de santé somatique. Par exemple, l'hypertrophie des végétations adénoïdes peut réduire l'oxygénation et provoquer une fatigabilité accrue et des troubles de l'attention. Certaines maladies neurologiques : narcolepsie, épilepsie, chorée de Sydenham et d'autres pathologies comme les dysthyroïdies, les anémies ainsi que des déficits visuels ou auditifs peuvent provoquer des signes apparents d'hyperactivité ou exacerber des signes jusqu'alors discrets. C'est la chronologie des événements qui permettra d'identifier les hypothèses médicales.
- Ensuite, le développement pré-, per- et postnatal de l'enfant seront étudiés pour rechercher une éventuelle hypermotilité fœtale, une prématurité ou une dysmaturité, ces éléments pouvant être associés à l'hyperactivité.
- Puis l'entourage et l'environnement de l'enfant sont analysés, notamment sa place dans la vie familiale, son cadre affectif, éducatif, culturel et social.
- Enfin, le parcours scolaire et l'évolution des résultats discipline par discipline de l'enfant sont étudiés pour rechercher des troubles spécifiques d'apprentissages parfois associés à l'hyperactivité comme la dyslexie, la dyscalculie ; ou à une déficience cognitive globale. L'évolution des troubles du comportement et leur nature (agitation, impulsivité, inattention) devront être précisées. Si de nombreux intervenants indépendants, notamment les enseignants, s'accordent sur leurs appréciations qui peuvent être retrouvées dans les bulletins scolaires, la subjectivité du diagnostic est atténuée.

Section II : Les systèmes de classification diagnostique

Les critères définissant un TDAH reposent sur la triade symptomatologique suivante : déficit attentionnel, hyperactivité motrice et impulsivité. Comme nous l'avons vu précédemment, la place de chacune de ces dimensions a évolué avec le temps et avec les différentes éditions des classifications internationales. (11) (25) (26) Aujourd'hui deux classifications sont en vigueur :

- La DSM-5 : La cinquième version de la classification *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, publiée en mai 2013, a essentiellement apporté la description précise du vécu des adultes affectés par le TDAH par rapport à sa version précédente. Cette révision est basée sur deux décennies de recherche montrant que le TDAH, bien qu'étant un trouble commençant durant l'enfance, peut persister à l'âge adulte chez certains patients. L'adaptation des critères pour les adultes prévue dans la DSM-5 a pour objectif de garantir le suivi des enfants hyperactifs tout au long de leur vie si nécessaire, et d'aider les médecins à établir le diagnostic du TDAH chez l'adulte.
- La CIM-10 : La onzième version de la Classification Internationale des Maladies est en cours d'élaboration mais n'est pas encore disponible à ce jour (17 janvier 2014).

Dans la DSM-5 **[Annexe 2]**, l'hyperactivité est caractérisée par un type de comportement, présent dans des contextes différents (par exemple à l'école et à la maison) et ayant des conséquences au niveau social, de l'éducation ou dans le travail. Les symptômes sont divisés en deux catégories : l'inattention d'une part et l'hyperactivité et l'impulsivité d'autre part afin de définir quatre formes du TDAH :

- Forme avec prédominance du déficit attentionnel,
- Forme avec prédominance de l'hyperactivité,
- Forme mixte,
- Forme non spécifiée.

Dans la forme inattentive, l'enfant doit présenter au moins six des symptômes d'inattention et moins de six symptômes d'hyperactivité / impulsivité.

Dans la forme hyperactive c'est l'inverse, l'enfant doit présenter au moins six symptômes d'hyperactivité/impulsivité et moins de six symptômes d'inattention.

Dans la forme mixte, l'enfant présente à la fois un minimum six symptômes d'inattention et un minimum six symptômes d'hyperactivité / impulsivité.

Le nombre de symptômes requis pour identifier la forme chez l'adulte (de plus de 17 ans) est réduit à cinq.

La CIM-10 **[Annexe 1]** s'intéresse au trouble hyperkinétique et présente trois listes de symptômes correspondant chacune aux dimensions : inattention, hyperactivité et impulsivité. Afin d'établir le diagnostic, il est exigé la présence au minimum de :

- six critères dans la liste déficit attentionnel,
- trois dans la liste hyperactivité,
- un dans la liste impulsivité.

De plus, sont également requis :

- un âge de début inférieur à 7 ans,
- un retentissement sur le fonctionnement,
- des symptômes présents dans plusieurs situations (par exemple à l'école et en milieu familial).

Section III : Les échelles d'évaluation comportementale

Les échelles d'évaluation comportementale sont basées sur les différents symptômes observés et proposent d'en apprécier l'intensité et le retentissement. Elles permettent d'établir ensuite le profil de comportement et de personnalité de l'enfant à partir de cinq facteurs (impulsivité, anxiété, troubles des conduites, troubles des apprentissages et difficultés d'attention) les plus fréquemment retrouvés chez les enfants hyperactifs et d'apprécier l'évolution des troubles. L'objectif est de préciser le diagnostic mais pas de l'établir. Elles se présentent sous forme de questionnaires et favorisent un recueil de données exhaustives bien qu'elles comportent des approximations et des incohérences. (1) (11)

- Les documents les plus diffusés sont les questionnaires de Conners. Ils comportent 3 versions :
 - Une pour les parents, **[Annexe 3]**,
 - Une pour les enseignants, **[Annexe 4]**,
 - Une pour les enfants : c'est une version simplifiée de dix questions, qui permettent de suivre l'évolution des symptômes sous traitement.

Il existe une autre échelle de Connors souvent utilisée pour mieux caractériser le comportement de l'enfant : l'IOWA-CRS (Inattention/Overactivity With Aggression Rating Scale).

Ces questionnaires sont validés et révisés depuis les années 1970 aux Etats-Unis et des adaptations francophones sont disponibles. Ils regroupent un ensemble de questions auxquelles correspondent quatre réponses possibles (pas du tout, un peu, beaucoup, énormément) avec l'attribution de quatre notes correspondantes (0, 1, 2, 3) dont l'addition permet d'obtenir le score après avoir divisé le total par le nombre de questions. Le score global ou moyen ainsi obtenu est compris entre 0 et 3. Des indices d'hyperactivité peuvent être évoqués pour un score supérieur à 1,5.

D'autres outils sont encore disponibles :

- Le questionnaire d'Achenbach (Child Behavior Check-List) utile au diagnostic différentiel. Il comporte cent treize questions et son analyse permet de dégager un profil sur huit dimensions : comportement délinquant, comportement agressif, retrait social, plaintes somatiques, anxiété/dépression, problèmes sociaux, troubles de la pensée, troubles de l'attention. L'âge et le sexe de l'enfant interviendront pour obtenir le score final. Ce questionnaire a été validé en France, il est utile pour le dépistage et intéressant pour des études épidémiologiques.
- L'échelle de SKAMP (scores de handicap de Swanson, Kotkin, Alger et les échelles d'attention ou de comportement de M-Flynn et Pelham) : deux évaluations sont réalisées, l'une portant sur l'attention et l'autre sur le comportement. Les scores sont attribués par trois observateurs, sur treize points différents provenant de l'observation directe du sujet en classe.

Ces outils d'évaluation facilitent les décisions thérapeutiques en dehors de tout pré-requis théorique. Le diagnostic de TDAH est envisagé devant la permanence de troubles, quelles que soient les situations.

Section IV : Le bilan neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique comporte un ensemble de tests permettant de confirmer ou de préciser les observations cliniques. Il n'est pas impératif au diagnostic de l'hyperactivité mais peut aider à lever quelques doutes diagnostiques. Il est important d'identifier l'origine d'un échec scolaire chez l'enfant et notamment de discerner s'il est lié à un déficit intellectuel ou à une hyperactivité pour

l'orienter ensuite vers des solutions adaptées. Il convient de commencer par proposer un test de mesure du quotient intellectuel comme le WISC. Le WISC IV (échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants, quatrième édition) permet d'évaluer les capacités cognitives des enfants de 6 à 16 ans. L'intelligence des enfants hyperactifs se superpose globalement à la courbe de la population générale. Cependant, ces enfants obtiennent parfois de moindres performances pour l'indice de vitesse de traitement (IVT) ou l'indice de mémoire de travail (IMT) et obtiennent de bons scores pour l'indice de compréhension verbale (ICV) ou le raisonnement perceptif (IRP). Un échec significatif dans les épreuves sollicitant les processus attentionnels (symboles, codes, arithmétique, mémoire des chiffres) est hautement évocateur de TDAH. (1) (11)

L'évaluation des fonctions cognitives peut être complétée par différents tests spécifiques de chacune des trois composantes (inattention, impulsivité et agitation) de l'hyperactivité.

- Mesure de l'inattention :
 - Le test de Stroop (Stroop color and word test) : il explore la distractibilité ou les troubles de l'attention sélective (capacité à maintenir l'attention en présence de distracteurs). La dextérité avec laquelle nous nommons les mots désignant des couleurs dépend de la couleur du mot lui-même. Si le mot « bleu » est de couleur bleu il se produit un effet facilitateur pour nommer ce mot. Par contre, si le mot « bleu » est écrit en vert, le sujet doit inhiber la réponse automatique au profit de la réponse attendue. Un défaut d'inhibition par interférence entre la lecture du mot et la dénomination de sa couleur est plus fréquent chez les enfants hyperactifs.
 - Le test d'activité continue (continuous performance task) : il explore l'attention sélective et l'attention soutenue (capacité à maintenir l'attention dans la durée). Ce test présente une longue et aléatoire succession de lettres et le sujet doit cocher une lettre déterminée ou ne répondre qu'après un stimulus double par exemple la lettre Y seulement si elle est précédée du A.
 - Le test des deux barrages de Zarro permet lui aussi d'explorer l'attention sélective et l'attention soutenue. Le sujet doit barrer un ou deux signes désignés, pour un ensemble de huit signes distincts. Chaque feuillet comporte mille signes. Les erreurs par omission ou par substitution ainsi que la vitesse d'exécution sont calculées et comparées à des normes établies selon l'âge.

- Mesure de l'impulsivité :
 - Le test des figures familières propose un dessin-modèle et six autres dessins très proches mais dont un seul vraiment identique doit être désigné par l'enfant après un temps libre de réflexion. Ce test permet de distinguer les réflexifs qui prennent leur temps mais font peu d'erreurs, des impulsifs qui se précipitent mais font beaucoup d'erreurs.

- Mesure de l'agitation :
 - Les actigraphes ou actimètres sont des appareils portables qui enregistrent les mouvements ; ils sont placés sur le corps pour mesurer l'activité en journée. Les enregistrements montrent une activité supérieure pour les enfants hyperactifs et confirment la rareté des périodes de calme.

Ces tests peuvent apporter de l'aide au clinicien à tout stade de l'élaboration diagnostique. Cependant, les symptômes de l'hyperactivité se caractérisent par leur permanence spatio-temporelle et leur fluctuation. Le passage d'un test peut provoquer de l'ennui, de la fatigue, de la frustration et aggraver les symptômes ou au contraire, ce qui est plus courant, de l'attirer pour la nouveauté, le goût de la compétition et diminuer la symptomatologie. Il ne faut donc pas conclure en se basant sur les seuls résultats des tests. Enfin l'étude de R. A. BARKLEY, *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder : A Handbook for Diagnosis and Treatment*, 2nd ed., New-York, Guilford Press, 1998 montre une concordance diagnostique après confrontation du bilan clinique et du bilan neuropsychologique de l'ordre de 70%.

Section V : Le bilan de langage

L'examen du langage des enfants hyperactifs est très important. En effet, beaucoup d'enfants atteints de TDAH présentent des troubles du langage qui doivent être distingués des troubles spécifiques du langage oral et écrit. (11) Les différents objectifs de cet examen sont les suivants :

- Repérer l'existence d'un trouble spécifique du développement du langage oral et écrit,
- Rechercher des difficultés spécifiques notamment au niveau attentionnel,
- Evaluer le retentissement global dans ces domaines du trouble.

Il repose sur une évaluation standardisée des compétences de langage orales et écrites de l'enfant. L'examen est pratiqué par un orthophoniste, qui analyse à l'aide de différents exercices de lecture, de prononciation et d'orthographe le handicap de l'enfant dans son apprentissage de la langue.

Section VI : L'examen psychomoteur

L'examen psychomoteur n'est pas impératif au diagnostic de l'agitation qui caractérise l'hyperactivité mais peut révéler l'existence de troubles associés. (1) (11)

L'examen clinique recherche des anomalies évocatrices d'une affection neurologique ou génétique (notamment les dysmorphies faciales, les micro/macrocéphalies, les syndromes cérébelleux). Il peut mettre en évidence des signes neurologiques mineurs tels que les syncinésies (contraction involontaire d'un muscle ou d'un groupe de muscles apparaissant alors qu'un autre mouvement volontaire ou réflexe est effectué) et les difficultés à maintenir un équilibre unipodal, qui évoquent un retard de maturation fréquent chez les enfants hyperactifs.

L'examen psychomoteur, quant à lui, recherche les difficultés praxiques qui affectent les fonctions de coordination et d'adaptation des mouvements volontaires de base dans le but d'accomplir une tâche donnée. Ces troubles sont à distinguer des problèmes de régulation comportementale et gestuelle fréquemment présents chez ces enfants, en l'absence de toute anomalie du développement moteur.

Le trouble de l'acquisition de la coordination (DMS) et le trouble spécifique du développement moteur (CIM) sont mentionnés dans ces classifications respectives pour diagnostiquer l'hyperactivité. Les enfants hyperactifs présentent une grande maladresse spontanément perçue comme la conséquence logique de l'hyperactivité dans ses trois composantes. En effet, l'inattention, l'impulsivité ou l'agressivité peuvent contribuer isolément ou conjointement à provoquer des dyspraxies. Cependant, de nombreuses études suggèrent que les enfants hyperactifs pourraient présenter des difficultés de coordination motrice, portant sur la motricité globale et la motricité fine en particulier, qui ne seraient pas la seule résultante mécanique de l'hyperactivité.

Section VII : Le diagnostic différentiel

Le diagnostic du TDAH est clinique. Il est posé sur la base de symptômes survenant de façon précoce. Ils sont persistants, envahissants (présents dans différentes situations, familiale et scolaire par exemple), et retentissent sur le fonctionnement et le développement de l'enfant. Il n'existe pas encore d'examen complémentaire ou de test permettant de poser un diagnostic positif de TDAH. Le diagnostic du TDAH doit donc être réalisé après avoir éliminé un certain nombre de pathologies somatiques ou de manifestations secondaires ou réactionnelles. Les investigations complémentaires (médicales, psychologiques, psychosociales ou scolaires) doivent faire partie de la démarche diagnostique chaque fois que cela est nécessaire. (1) (11)

A La différence entre l'hyperactivité et la turbulence développementale

Il peut exister, notamment chez les jeunes enfants, des périodes d'hyperactivité motrice liées à une turbulence développementale. Ces épisodes sont retrouvés chez 15% des garçons âgés de 3 à 5 ans. L'absence de retentissement sur le fonctionnement et le développement de l'enfant ainsi que le caractère limité dans le temps de ces comportements, permet d'écarter un TDAH.

B Les hyperactivités secondaires

Après avoir établi que l'hyperactivité est continue dans le temps, il convient de rechercher l'origine de cet état. Pour ce faire, on commence par éliminer les états secondaires liés à une autre cause.

1 Les pathologies somatiques

De nombreux troubles somatiques peuvent être à l'origine de symptômes évoquant une hyperactivité. Il faut être particulièrement attentif à l'existence d'endocrinopathies (hyper- ou hypothyroïdies), de déficits sensoriels (hypoacousie, problèmes visuels), de troubles neurologiques de type épileptique (absences) ou liés à un traumatisme crânien.

De même, un déficit cognitif peut inciter l'enfant à l'agitation et à l'inattention par désœuvrement ou par désolation et le confronter à l'échec. Un bilan clinique puis un bilan psychologique permettent de différencier hyperactivité et déficit cognitif.

Enfin, certaines pathologies d'origine génétique comme l'X fragile, comportent dans leur phénotype comportemental une hyperactivité.

2 Les pathologies psychiatriques

Des symptômes d'hyperactivité sont retrouvés avec d'autres pathologies psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent. Il est particulièrement important de dater la survenue des manifestations pour définir s'il s'agit d'une hyperactivité primaire ou secondaire.

Une hyperactivité peut se rencontrer dans un autre trouble du développement comme un retard mental ou un autisme. Elle constitue alors une manifestation secondaire de ce trouble du développement.

Des troubles psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression, la manie, l'anxiété, la psychopathie peuvent se révéler sous le masque d'une hyperactivité. L'anxiété peut s'accompagner d'agitation, la dépression d'inattention et la schizophrénie d'impulsivité.

Environ 25% des enfants atteints d'un TDAH souffrent parallèlement d'un trouble anxieux. Il est important de déceler ce type de trouble car, si les performances scolaires ne sont pas différentes chez les anxieux et les non-anxieux, les hyperactifs anxieux seraient plus touchés par des problèmes scolaires et des difficultés sociales.

La manie de l'enfant constitue un diagnostic différentiel de l'hyperactivité parfois difficile à établir. En effet, certains enfants présentent des formes très précoces de trouble bipolaire, débutant par des manifestations d'hyperactivité en âge périscolaire, qui seraient suivies de symptômes maniaques typiques dans les premières années de scolarisation.

Chez les enfants d'âge scolaire, il peut exister des manifestations précoces du spectre bipolaire, s'exprimant sous forme de labilité émotionnelle, d'irritabilité, d'accès de colère et de symptomatologie d'état mixte.

Chez les préadolescents, une hypomanie peut être confondue avec une hyperactivité, car elles sont toutes les deux caractérisées par une augmentation de l'activité motrice et des difficultés de concentration.

Le trouble bipolaire peut comporter des symptômes d'hyperactivité. L'âge de début est cependant plus précoce dans le TDAH (dès l'acquisition de la marche) que dans le trouble bipolaire (rarement

avant 7 ans) et l'évolution des symptômes est différente. Il existe une permanence de symptômes dans l'hyperactivité alors que le trouble bipolaire évolue par épisodes. Ensuite, l'euphorie et l'irritabilité sont davantage en faveur de la manie, tandis que des sentiments de dévalorisation sont plutôt présents chez les enfants hyperactifs. Enfin, la labilité de l'humeur, la désinhibition sociale et l'accélération de la pensée sont en faveur d'un trouble affectif.

Les troubles obsessionnels et compulsifs (TOC) peuvent être responsables d'un trouble attentionnel secondaire. En effet, en occupant l'espace psychique, les idées obsédantes entravent la pensée, perturbent les comportements habituels et peuvent être responsables de crises de colère injustifiées.

3 Les contextes psychosociaux

Les négligences et maltraitances peuvent être à l'origine de symptômes d'hyperactivité tels que le stress post-traumatique ou les troubles de l'attachement.

De même, les facteurs de stress peuvent être à l'origine de troubles de l'adaptation s'exprimant sur un registre comportemental avec augmentation de l'activité motrice.

4 Les hyperactivités iatrogènes

Plusieurs médicaments sont susceptibles d'induire un comportement d'agitation, qui peut parfois évoluer de façon chronique. Il convient de faire particulièrement attention aux corticoïdes, aux traitements de l'asthme (bêta mimétiques et théophylline), à certains antiépileptiques, aux antihistaminiques, à certains psychotropes comme les psychostimulants, aux antidépresseurs et aux anxiolytiques.

Section VIII : Les comorbidités

Nous aborderons ici les troubles associés au TDAH et leurs effets. Ainsi, le TDAH est souvent accompagné d'autres troubles qui peuvent parfois s'expliquer par le partage de gènes communs. (11)

A Le trouble oppositionnel

Le trouble oppositionnel avec provocation est défini comme un ensemble de comportements négativistes répétitifs et persistants de désobéissance, d'opposition, de provocation, d'hostilité envers les autres. Le trouble peut s'exprimer dans toutes les situations de la vie sociale, mais il peut aussi passer inaperçu à l'école et en collectivité et s'exprimer principalement au sein du milieu familial. Le sujet atteint de ce trouble adopte un comportement où les droits fondamentaux d'autrui et les règles sociales sont bafoués (agression envers les personnes et les animaux, vandalisme, fugue, mensonge, vol, ...)

La présence de comorbidités entre le TDAH et l'ensemble « *trouble oppositionnel avec provocations et trouble des conduites* » est fréquente et est très préjudiciable pour l'avenir scolaire et social de l'enfant.

B Les troubles des apprentissages

Les difficultés scolaires chez les enfants hyperactifs sont fréquentes (trouble de la lecture, trouble en arithmétique) et nécessitent souvent la mise en place d'un suivi particulier de ces enfants (soutien scolaire, redoublement, placement en classes spécialisées) (27) De plus, les enfants avec TDAH conservent des difficultés de fonctionnement scolaire, avec persistance de troubles de l'apprentissage et du fonctionnement psychosocial.

Plusieurs causes peuvent expliquer cet échec :

- Tout d'abord, les caractéristiques comportementales du TDAH entravent les apprentissages. En effet, l'impulsivité, l'inattention et l'hyperactivité sont difficilement compatibles avec les exigences et les règles de l'école.
- Ensuite, comme nous l'avons dit précédemment, l'association de l'hyperactivité avec des troubles du langage et de la communication est fréquente avec notamment des troubles pragmatiques dans l'utilisation du langage (difficultés à maintenir une conversation ou à prendre son tour dans les conversations). Ces derniers peuvent être liés à des déficits cognitifs dans les processus d'autorégulation responsables de l'organisation et du contrôle du traitement de l'information, dans la mobilisation de l'attention, et dans l'inhibition de la réponse.

Il convient donc de rechercher les troubles comportementaux mais également les troubles cognitifs associés tels que les troubles de l'acquisition du langage oral et/ou écrit.

C Les troubles du sommeil

De nombreuses études ont montré des perturbations du sommeil chez les enfants hyperactifs telles que les troubles de l'endormissement, les réveils nocturnes, les parasomnies, les excès de mouvements nocturnes. Leurs parents évoquent également les couchers tardifs et soulignent la fatigue de l'enfant au réveil. Cependant, l'étude *Sleep and alterness in children with ADHD* menée chez trente enfants hyperactifs comparés à vingt deux sujets contrôle a montré que les variables du sommeil (temps total de sommeil, nombre de réveils, ...) et l'architecture du sommeil ne sont pas différentes entre les deux groupes. Il est à noter, selon cette étude, que les altérations de la vigilance diurne des sujets hyperactifs ne peuvent pas être simplement expliquées par une mauvaise qualité de sommeil nocturne.

Chapitre VII : Evolution avec l'âge

L'hyperactivité peut être présente tout au long de la vie en s'exprimant différemment selon l'âge, bien qu'elle touche le plus souvent l'enfance. (1) (11)

Section I : L'âge préscolaire

Classiquement, le TDAH apparait cliniquement tôt dans la vie de l'enfant. Dès la deuxième partie de la grossesse certaines mères peuvent affirmer que leur bébé était déjà très agité. Cette hypermobilité fœtale peut se confirmer à la naissance. Dès les premiers mois de la vie, ces nourrissons sont décrits comme nerveux et agités (ils se tortillent), hyper-réactifs à des stimuli externes, enclins à des troubles du sommeil (ils s'endorment difficilement, se réveillent facilement en

criant) et par des troubles de l'alimentation (l'appétit est faible, irrégulier, sans détente post-prandiale).

Très souvent, c'est l'âge de la marche qui dévoile l'hyperactivité et l'impulsivité. Ces enfants aiment prendre des risques avec une inventivité qui défie les surveillances les plus attentives. Ces traits de caractère posent des problèmes à la crèche, à la garderie, comme à l'école maternelle. Les difficultés de tolérance existent donc en collectivité bien avant la scolarité primaire.

Les enfants hyperactifs d'âge préscolaire sont décrits comme turbulents, opposants, enclins à de fréquentes colères, comme insatisfaits, intolérants et inconsolables. Ceux qui ont le plus de risque de présenter des troubles persistants sont ceux qui adoptent un comportement agressif et négatif. Avec l'apprentissage du langage ils répliquent de plus belle et sont encore plus exigeants.

Le sous-type attentionnel dominant implique une autre étape sensible du devenir de l'enfant hyperactif : l'âge du début de la scolarité primaire. C'est à l'âge scolaire que s'opèrent la sélection académique, les premiers échecs et le rejet éventuel par le groupe. Ces enfants vivent la classe à contre-courant des consignes collectives et ne respectent aucune règle de jeu.

Section II : L'âge scolaire

A cet âge, l'enfant est jugé comme responsable de ses actes. L'application au travail, le silence, l'écoute, le respect, l'attente, l'endurance, l'effort sont autant de contraintes qui sont à l'exact opposé de la nature de l'enfant hyperactif. Le temps réellement consacré au travail par les enfants hyperactifs est bien moins important que les cinq à six heures de présence physique par jour vécues à l'école. La mémoire au long court n'est pas affectée, par contre la mémoire immédiate, ou mémoire d'acquisition, est entravée par le déficit attentionnel.

A ce stade, apparaissent également les conséquences d'une comorbidité cognitive (notamment les troubles du langage portant sur l'écrit) et d'une comorbidité relationnelle (trouble oppositionnel avec provocation, trouble des conduites, épisodes dépressifs).

L'échec social et le rejet s'inscrivent non seulement dans la compétition scolaire, mais dans les activités sociales, sportives, ludiques, familiales au cours desquelles l'enfant peut se sentir laissé à l'écart, mal toléré, voire rejeté.

Section III : L'adolescence

Dans un tiers des cas environ, le syndrome complet de l'enfance persiste à l'adolescence avec une répartition de trois hommes pour une femme.

Les symptômes de l'agitation et de l'impulsivité ont tendance à diminuer alors que ceux de l'inattention persistent.

Se pose alors la question du devenir socio-académique de l'adolescent. Dans cette population, le niveau scolaire est moins accompli, il y a plus de redoublements, de scolarités aménagées et moins de succès aux examens universitaires.

De plus, les sujets ont généralement un fonctionnement social moins bon et une faible estime de soi (doutes, complexes, évitement). La faible estime de soi participe à la survenue d'épisodes dépressifs, de découragement profond, lorsque la fuite et la dispersion laissent place à une prise de conscience authentique des décalages et de l'écart maintenu par les pairs.

Les troubles des conduites sociales et les abus des substances toxiques augmentent plus significativement chez les adolescents hyperactifs que chez les témoins. Ils sont souvent associés à la survenue d'incidents, d'accidents de la circulation, de prise de risques (sportifs ou délinquants). Le tableau grave consiste en une personne antisociale pouvant commettre des actes délictueux voire criminels (fugues, vols, agressions, homicides). Le TDAH ne semble pas en soi un facteur prédisposant à la délinquance. Cependant, il constitue un facteur de risque vers le développement d'une personnalité antisociale, elle-même facteur de risque vers le développement d'une criminalité ultérieure. Le risque de développer de tels troubles est plus élevé quand le TDAH s'associe à un trouble des conduites.

Section IV : L'âge adulte

L'hyperactivité débute dans l'enfance, peut persister à l'âge adulte mais sa prévalence tend à diminuer avec l'âge. Il convient de définir les symptômes à l'âge adulte, comme le propose la DSM-5 publiée en mai 2013, pour pouvoir estimer la prévalence du TDAH à l'âge adulte. L'identification du trouble est moins aisée chez les adultes. En effet, les signes peuvent être appréciés différemment par les personnes qui remplissent les formulaires. De plus, l'évolution des critères de définition rend

difficile la définition d'un syndrome TDAH adulte comparable au syndrome infanto-juvénile. En reprenant la triade symptomatique nous pouvons esquisser le tableau d'un adulte hyperactif :

- L'inattention persiste mais elle peut être fluctuante. Les hyperactifs peuvent faire preuve d'une concentration soutenue pour leur passions ou plaisirs, alors qu'ils sont inattentifs dans les activités ordinaires ou routinières.
- L'agitation motrice n'est pas toujours perceptible pour autrui. En effet, elle peut se limiter à un sentiment d'impatience physique, à une tension motrice incitant à interrompre toute activité prolongée. Ces adultes préfèrent souvent le mouvement à la pérennité.
- L'impulsivité s'exprime le plus souvent verbalement à l'âge adulte. Les propos peuvent être décrits comme un flot étourdissant, laissant parfois l'interlocuteur dans l'embarras ou dans la lassitude face à la précipitation irréfléchie de leurs dires et à leur irrépressible envie d'interrompre. L'impulsivité s'accompagne parfois d'enthousiasme, mais elle peut aussi se doubler d'agressivité ou apparaître comme telle, s'exprimant sur un mode irritable, intrusif ou explosif avec un risque important de développer des conflits.

Cependant, la détection de ce trouble à l'âge adulte est nécessaire du fait que les adultes soient de plus en plus concernés par la poursuite d'apprentissages dynamiques dans le travail, les changements de vie, une adaptation sociale active et prolongée. Les adultes hyperactifs sont essentiellement identifiables par leur instabilité (changements d'investissements, séparations, divorces, déménagements, incidents, accidents, petits délits). Leur façon d'être témoigne de leur difficulté à vivre avec soi et avec les autres. L'enthousiasme apparent des hyperactifs se double souvent d'une faible estime de soi, d'une crainte de l'échec et d'un sentiment permanent d'insécurité.

Plusieurs études s'intéressant au contexte familial face au risque d'hyperactivité laissent à penser que l'influence génétique, dans le déterminisme du syndrome, est plus importante dans les syndromes persistants, prolongés et adultes, que dans les syndromes transitoires infantiles.

DEUXIEME PARTIE :

La prise en charge du Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité

Dans ce second chapitre, nous aborderons les différentes prises en charge qui peuvent être spécifiquement mises en place pour aider les sujets présentant un TDAH. Il est à noter que d'autres thérapies pourront compléter cette prise en charge en agissant notamment sur les troubles associés (par exemple, l'orthophonie pour : la dyslexie, la dysorthographe ou la dyscalculie ; la psychomotricité pour les troubles de la coordination motrice).

L'étude d'efficacité comparée des psychotropes et de la psychothérapie dans l'hyperactivité *A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*, publié en 1999 par le *Multinodal treatment study of ADHD (MTA) Cooperative Group* (28) fait toujours référence aujourd'hui. Les conclusions de cette étude montrent que :

- le traitement médicamenteux seul est plus efficace que les thérapies comportementales,
- l'association du traitement médicamenteux et des thérapies comportementales n'apporte de bénéfice que dans les formes comorbides.

De plus, l'expérience clinique montre d'une part la faible efficacité des psychothérapies sur le triptyque hyperactif (agitation, impulsivité, inattention), et d'autre part les limites des psychostimulants. Il semble donc que psychothérapie et psychotropes associés apportent des bénéfices complémentaires au traitement du TDAH. Il paraît ainsi judicieux de les appréhender sur un mode complémentaire plutôt que concurrentiel ou antagoniste. (1)

Il est important de souligner que l'hyperactivité et son traitement engagent pour des années et parfois même pour la vie, c'est pourquoi tous les acteurs concernés doivent disposer d'une bonne connaissance du trouble et de sa prise en charge.

Chapitre I : La prise en charge non pharmacologique

Dans la majorité des situations, la psychothérapie peut être présentée comme une contribution facultative d'accompagnement au niveau de la prise en charge du TDAH. Tout projet psychothérapeutique doit se donner pour objectif de pacifier la vie des enfants hyperactifs avec leurs parents, fratrie, camarades et enseignants. Il convient dans un premier temps de recenser les comportements perturbateurs, leurs causes et leurs conséquences afin d'identifier les difficultés et les améliorations qui peuvent être apportées.

Section I : L'étape informative

La première étape de la psychothérapie est informative. Elle a pour but de développer la connaissance de soi chez l'hyperactif et la connaissance du TDAH chez ce dernier et dans son entourage.

Tout d'abord, il convient de déculpabiliser les parents en insistant sur le fait que l'origine essentielle du trouble est de nature neurobiologique et non pas la conséquence de l'éducation donnée ou de troubles affectifs ou psychologiques. Ensuite, il est nécessaire de rappeler que ces enfants sont soumis aux contraintes d'inattention, d'agitation et d'impulsivité ce qui peut expliquer certaines réactions qui seraient trop rapidement jugées comme malveillantes ou indifférentes. Puis, il faut expliquer que le diagnostic de l'hyperactivité est médical et réalisé par différents professionnels de santé depuis plus d'un siècle. Ce trouble relève d'une compréhension psychologique autant que biologique et de ce fait, la psychothérapie peut se révéler inopérante si l'on ne recourt pas simultanément à un traitement par psychostimulants. Enfin, le traitement médical n'est ni nouveau ni dangereux, il est prescrit depuis plus de dix ans en France et quarante ans dans d'autres pays.

Tous les acteurs concernés par l'hyperactivité et son traitement doivent disposer d'une bonne connaissance de ce trouble. Cette dernière s'acquiert lors des consultations, mais également par des moyens complémentaires d'information, recommandés lors des visites médicales comme : des livres, des sites internet ou des associations de patients.

Le premier temps de la psychothérapie permet le recensement de comportements perturbateurs, de leur origine, et de ce qu'ils engendrent. Il convient de distinguer les comportements perturbateurs spontanés, de ceux qui sont provoqués. L'objectif est de trouver le juste niveau d'exigence éducative applicable spécifiquement pour un enfant dans sa famille afin de limiter les conflits et la violence. (1)

Section II : Les thérapies cognitives

Les psychothérapies cognitives sont basées sur différents modèles dont les principaux sont les suivants :

- La théorie du filtre attentionnel de BROADBENT de 1958 décrit l'attention comme un filtre fonctionnel agissant avant la phase de perception de la cognition, ne laissant passer que les stimuli attendus.
- Le modèle de SHALLICE de 1995 distingue :
 - o Les comportements automatiques, ne nécessitant pas de contrôle, qui font appel aux facteurs d'intensité de l'attention (alerte, vigilance, concentration).
 - o Les comportements nouveaux, soumis au contrôle du cortex frontal, qui font appel aux aspects sélectifs de l'attention (attention focalisée ou de déplacement, attention sélective).
- Le modèle de BARKLEY de 1997 pose l'hypothèse que ce syndrome est lié à un trouble de plusieurs fonctions exécutives :
 - o la mémoire de travail qui permet la planification des actions,
 - o l'autorégulation émotionnelle qui inhibe les réactions immédiates,
 - o l'analyse comportementale qui autorise la synthèse entre les expériences passées et la nécessité de les adapter aux situations nouvelles, et enfin
 - o l'intériorisation du langage qui correspond au discours intérieur et qui favorise l'organisation de l'action.

L'inattention et l'hyperactivité rendent difficile l'accès au langage intérieur. Les thérapies cognitives permettent d'y remédier en apprenant à l'enfant à développer cette capacité.

De simples exercices de mémoire peuvent améliorer les capacités attentionnelles.

Les thérapies cognitives de l'hyperactivité proposent principalement des stratégies de contrôle de soi, autrement dit d'autorégulation. Pour être efficaces, elles supposent que l'enfant connaisse ses difficultés, les reconnaisse comme telles, et souhaite les dépasser. (1)

Section III : Les thérapies comportementales

Les psychothérapies comportementales des enfants hyperactifs sont, pour l'essentiel, des programmes éducatifs proposés aux parents ou aux enseignants. Elles imposent donc l'implication de l'entourage de l'hyperactif qui doit, de plus, avoir une connaissance précise de l'hyperactivité. Après avoir recensé les principales difficultés de l'enfant et apprécié les facteurs d'atténuation ou d'aggravation, il convient de fixer des règles et des objectifs réalistes et de s'assurer que ceux-ci sont acceptés par les parents et compris par les enfants.

Plusieurs stratégies d'amélioration du comportement existent :

- le renforcement positif qui fixe des objectifs raisonnables et graduels de progrès. Ils sont négociés avec l'enfant en échange de cadeaux, le principe est le même que celui des bons points à l'école ;
- Le renforcement négatif (en complément du renforcement positif) qui, lorsque les règles sont transgressées, donne lieu à des suppressions d'avantages. Il s'agit d'un « contrat » explicite et la barre des objectifs est hissée à un niveau permettant d'atteindre ou d'espérer des petits succès.

Le bilan des thérapies comportementales semble indiquer que les progrès observés se limitent parfois à une atténuation des troubles comorbides, en particulier de l'agressivité, ou à une meilleure compréhension par l'enfant et l'entourage de la problématique de l'hyperactivité, une meilleure tolérance réciproque et une dédramatisation. Mais l'action sur les symptômes stricts de l'hyperactivité apparaît plus modeste, se maintient peu dans la durée et se manifeste rarement hors du cercle d'intervention. Les thérapies comportementales peuvent être proposées aux parents en rencontres de groupe ou en thérapie individuelle. Ces thérapies s'énoncent sous la forme de Programme d'Entraînement aux Habilités Parentales (PEHP). Divers programmes sont proposés sous forme de consignes pour les parents à mettre en place dans leur relation avec leur enfant hyperactif, afin de les faire évoluer dans un cadre moins conflictuel. (1)

Section IV : Les thérapies cognitivo-comportementales

Les procédures cognitives comportent de nombreuses techniques, elles sont souvent utilisées en association dans le cadre de programmes. Elles font appel à des entraînements dans les domaines suivants :

- L'auto-instruction : basée sur le fait que nos comportements sont sous le contrôle de nos pensées et de notre langage interne. Au cours du développement normal, l'enfant commence à apprendre et à contrôler son comportement par l'intermédiaire d'influences externes, notamment les récompenses et les punitions, mais aussi les instructions émanant des parents. En grandissant, l'enfant devient capable de contrôler son comportement grâce à ses propres instructions verbales, d'abord à haute voix puis silencieusement pour aboutir à une réponse automatique. L'enfant accède ainsi à l'autocontrôle. Les comportements inadaptés pourraient être dus à un déficit dans les capacités de l'enfant à développer des auto-instructions.
- La résolution de problèmes : cette technique permet d'apporter et de développer chez l'enfant des stratégies de contrôle de son comportement. L'enfant devra apprendre à reconnaître les signaux émanant de l'environnement qui indiquent que la situation est une situation-problème.
- Les habiletés sociales et la reconnaissance des émotions : l'enfant apprend à identifier les différentes émotions, à percevoir ou à interpréter les sentiments et les intentions d'autrui dans une interaction sociale donnée grâce à l'expression faciale et gestuelle ainsi qu'à la tonalité de la voix.

Ces méthodes sont progressives et s'établissent en plusieurs étapes :

- Tout d'abord, l'enfant devra reconnaître les signaux qui indiquent une situation conflictuelle.
- Ensuite, de multiples solutions seront mises en place avec l'enfant pour anticiper les conséquences comportementales et émotionnelles pour l'enfant lui-même, et pour autrui lors des situations conflictuelles.
- Puis, l'enfant devra être capable de choisir un plan et de l'exécuter. Il montrera ainsi qu'il est capable d'adopter un comportement adapté.
- Enfin, l'enfant apprendra à évaluer l'efficacité de son plan et à s'auto-évaluer.

Les approches cognitivo-comportementales fondées sur l'apprentissage sont les thérapies les plus utilisées dans l'hyperactivité. Elles s'adressent également aux parents de l'enfant hyperactif et aux enseignants. (11)

Section V : Les thérapies analytiques

L'objectif des thérapies analytiques est de rechercher les conflits inconscients de l'enfant à l'origine du trouble. Ces conflits non mentalisés dans le champ de sa conscience s'expriment par une hyperkinésie corporelle et une hypersensitivité aux stimuli externes. Le thérapeute essaie de faire prendre conscience à l'enfant de ses conflits internes, dans le but de les régler. Pour ce faire, il utilise le mécanisme du transfert : le psychanalyste devient peu à peu aux yeux de l'enfant le représentant fantasmatique de la source des conflits. L'enfant va vivre consciemment ses conflits internes avec l'aide du thérapeute pour les résoudre.

Dans le TDAH, l'enfant construit une histoire souvent mêlée d'agitation, de conflits et de craintes d'abandon.

Le psychodrame analytique est une autre méthode qui peut être utilisée. L'enfant invente un scénario, distribue les rôles et les fait jouer à plusieurs thérapeutes acteurs.

Le psychanalyste aide l'enfant à trouver un mode de résolution de ses difficultés inconscientes, basé sur le verbal plutôt que sur l'action. (11)

Section VI : L'éducation familiale et la pédagogie scolaire

L'environnement familial a un rôle considérable dans la genèse, le maintien ou les conséquences du TDAH. Sans action sur ce contexte, le succès de la thérapie individuelle est fortement compromis. (1)

L'objectif des thérapies familiales est :

- D'informer la famille sur la maladie et ses conséquences relationnelles,
- De déculpabiliser les parents et la fratrie sur les sentiments négatifs qu'ils ont pu ressentir face aux comportements de l'enfant,
- D'arrêter l'engrenage ayant amené la famille à s'organiser autour des difficultés de l'enfant et permettre à chacun de retrouver sa place et son rôle,
- De réapprendre à communiquer autrement,
- De réfléchir ensemble à la résolution des conflits interfamiliaux pour découvrir que chacun y a sa part de responsabilité sans accuser systématiquement l'enfant hyperactif,
- De restaurer un climat de confiance dans la compétence de chacun à vivre en famille,
- De trouver des solutions qui ne passent pas forcément par des actions coercitives mais avant tout par la réflexion et le dialogue.

Les enseignants ont également un rôle important à jouer auprès des enfants hyperactifs. Par exemple, il peut être bénéfique d'afficher un règlement ou un programme de travail qui seront facilement accessibles aux enfants plus sensibles aux consignes visuelles et alors ces derniers les respecteront mieux. (1) (11)

Il est préférable de placer les hyperactifs près du maître et d'écopiers paisibles et loin d'éléments distracteurs visuels et auditifs.

Les cours et les exercices seront plus bénéfiques s'ils sont séquencés et parcellisés en étapes courtes pour parvenir à mobiliser l'attention des enfants hyperactifs.

Des tâches nécessitant un déplacement (distribution de copies, nettoyage du tableau) peuvent leur être confiées, ce qui leur donnera l'occasion de bouger sans gêner les autres.

Les adaptations pédagogiques ne doivent pas être présentées comme des sanctions. Les efforts et les progrès doivent être valorisés. Les méthodes les plus efficaces seront trouvées en concertation avec l'enfant en apprenant à mieux le connaître.

Les orthophonistes peuvent agir dans la prise en charge des troubles des apprentissages souvent associés au TDAH. (11)

Les psychomotriciens peuvent aider les enfants hyperactifs pour gérer leur coordination générale, leur impulsivité et leur apprendre à se relaxer. Enfin, ils peuvent améliorer le graphisme souvent médiocre chez ces enfants.

Chapitre II : La prise en charge pharmacologique

Bien que nous disposions de traitements médicamenteux spécifiques de l'hyperactivité, les psychostimulants, il persiste notamment en France une controverse sur l'opportunité de leur prescription. De nombreux psychiatres et psychologues français soutiennent l'étiologie affective, éducative et/ou familiale du trouble sans tenir compte des origines neurophysiologiques de l'hyperactivité. Certains évoquent la crainte de la dépendance ou leur hostilité face aux psychotropes soupçonnés d'altération irréversible de la pensée, de la personnalité ou des neurones. (1)

Section I : Le Méthylphénidate

Le chlorhydrate de méthylphénidate est le seul psychostimulant commercialisé en France disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de l'hyperactivité. La molécule a été découverte à Bâle (Suisse) par le Docteur Leandro PANIZZON en 1944 dans les laboratoires de l'ancienne firme pharmaceutique Ciba. Le méthylphénidate a été proposé en Suisse et en Allemagne dès 1954 comme stimulant pour les adultes fatigués, convalescents ou déprimés. (1)

A Présentation de la molécule

Dans un premier temps nous présenterons la formule chimique du méthylphénidate, puis sa place dans les différentes classifications utilisées en thérapeutique, ensuite les différentes formes pharmaceutiques des médicaments et enfin leurs spécificités liées à leurs conditions de prescription et de délivrance.

1 La formule chimique

Le méthylphénidate est un dérivé de la pipéridine ayant une structure moléculaire proche de celle de l'amphétamine. (29)

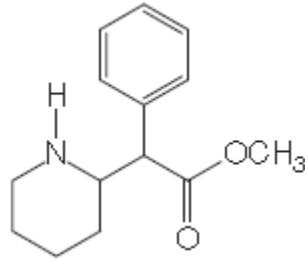


Figure 5 : Formule chimique du méthylphénidate

2 Les classifications

La Dénomination Commune Internationale (DCI) de la molécule est : méthylphénidate chlorhydrate. (30)

Elle appartient à la classe chimique des dérivés pipéridine amphétaminiques.

Au niveau pharmacothérapeutique, elle est rattachée à la classe des : sympathomimétiques mixtes, nooanaleptiques, psychostimulants, anti narcoleptiques cataplexiques.

La Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) l'identifie de la façon suivante :

- Système nerveux : N ;
- Psychoanaleptiques : N06 ;
- Psychostimulants, agents utilisés dans la TDAH et nootropiques : N06B ;
- Sympathomimétiques d'action centrale : N06BA ;
- Méthylphénidate : N06BA04.

3 Les formes pharmaceutiques

Les spécialités disponibles en France se distinguent par leur cinétique de libération du méthylphénidate (31) (32) :

- Forme à libération immédiate :
 - Comprimés à libération immédiate : RITALINE[®] 10 mg, comprimé autorisé le 31/07/1995 et commercialisé par NOVARTIS.
- Formes à libération prolongée :
 - Gélules à libération prolongée : RITALINE[®] LP 20, 30, 40 mg gélule à libération prolongée, autorisé le 05/05/2003 et RITALINE[®] LP 10 mg gélule à libération prolongée, autorisées le 01/08/2011, toutes commercialisées par NOVARTIS.
 - Comprimés à libération prolongée CONCERTA[®] LP 18, 36, 54 mg, comprimé à libération prolongée, autorisés le 28/03/2003, commercialisé par JANSSEN CILAG.
 - Gélules à libération modifiée QUASYM[®] LP 20 mg, gélule à libération modifiée, autorisée le 05/05/2003 et QUASYM[®] LP 10 mg, 30 mg gélule à libération modifiée, autorisées le 27/12/2006, toutes commercialisées par SHIRE.

4 Les conditions de prescription et de délivrance

Le méthylphénidate appartient à la classe des stupéfiants, il doit être prescrit sur ordonnance sécurisée répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 ; sa prescription est limitée à 28 jours.

1 Informations prescripteur
Nom - prénom - Qualité
Qualification, titre ou spécialité
Adresse
Si ordonnance hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé
Numéro RPPS ou par défaut numéro Adeli

2 Date de rédaction de l'ordonnance

3 Informations patient
Nom - Prénoms - Sexe - Age
Taille et poids si nécessaire

4 Informations prescription
• Dénomination du médicament
• En toutes lettres :
- nombre d'unités thérapeutiques de prise,
- nombre de prises,
- dosage
• Durée du traitement ou nombre d'unité de conditionnement.

5 Signature du prescripteur
immédiatement sous la dernière ligne de la prescription

6 Numéro d'identification du lot d'ordonnances

7 Nombre de spécialités prescrites

Figure 6 : Spécificités d'une ordonnance sécurisée (33)

Le médicament est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes des services de neurologie, psychiatrie et pédiatrie. Durant cette période d'un an, tout médecin peut renouveler cette prescription pour 28 jours maximum.

Le traitement ne pourra être délivré dans sa totalité, par un pharmacien d'officine, que si la prescription, ou son renouvellement accompagné de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an, sont présentés au plus tard dans les vingt-quatre heures suivant la rédaction de ces documents. Le pharmacien doit indiquer sur la prescription initiale hospitalière et l'ordonnance de renouvellement la quantité de méthylphénidate dispensée.

Le niveau de Service Médical Rendu (SMR) octroyé par la Haute Autorité de Santé (HAS) reste important, suite à la réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le TDAH par la

Commission de la Transparence qui a rendu son avis le 3 octobre 2012. Il représente un intérêt de santé publique du fait que le TDAH entraîne une altération importante de la vie relationnelle et des performances scolaires. Ces médicaments sont ainsi inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Leur taux de remboursement est fixé à 65% par la Sécurité Sociale. (34)

Depuis l'arrêté du 1^{er} avril 2008, pris en application de l'article 162-4-2 du Code de la Sécurité Sociale (CSS), publié le 8 avril 2008 par le Directeur général de la santé et le Directeur de la sécurité sociale, le méthylphénidate ne peut être pris en charge par l'Assurance Maladie qu'à condition que le médecin ait inscrit sur l'ordonnance le nom du pharmacien assurant la délivrance du traitement indiqué par le patient. La prescription devra effectivement être exécutée par le pharmacien désigné. Si les services du contrôle médical de l'assurance maladie constatent un usage abusif ou un mésusage, la prise en charge sera subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant et le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie (article L.324-1 du Code de la Sécurité Sociale). Ce protocole devra être signé par le patient. (35). L'objectif de cet article est d'améliorer le bon usage en renforçant l'encadrement de la prescription et de la délivrance de traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou d'abus.

B La pharmacologie

Nous exposerons ci-après les mécanismes d'interaction entre le méthylphénidate et le corps humain.

1 La pharmacodynamie

Le méthylphénidate est un mélange racémique composé de 1:1 d-méthylphénidate (d-MPH) et l-méthylphénidate (l-MPH), mais le l-énantiomère est probablement inactif pharmacologiquement. (31)

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central. Il s'agit d'un sympathomimétique indirect. Il augmenterait la concentration des monoamines (dopamine et noradrénaline) dans la fente synaptique en libérant ces neurotransmetteurs des vésicules de stockage présentes dans les neurones et en inhibant leur recapture (1). La relation entre le mode d'action et l'effet clinique chez l'Homme n'est pas totalement élucidée, mais l'effet est vraisemblablement lié à l'activation de la formation réticulée du tronc cérébral, ainsi que du cortex.

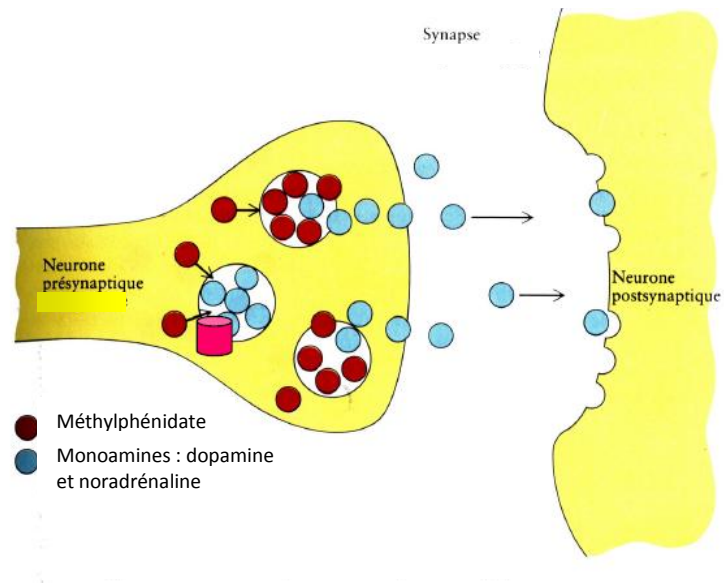


Figure 7 : Action du méthylphénidate sur les monoamines au niveau de la synapse (36)

Cette molécule permettrait donc de pallier au déficit de dopamine localisé dans certaines régions cérébrales et notamment aux aires préfrontales à l'origine de l'hyperactivité.

2 La pharmacocinétique

Les données présentées ont été obtenues après absorption orale.

	RITALINE® comprimé à libération immédiate	RITALINE® LP gélule à libération prolongée	CONCERTA® LP comprimé à libération prolongée	QUASYM® LP gélule à libération modifiée
ABSORPTION	<p>Elle est rapide, obtenue environ 1 à 2 heures après l'administration et quasi-totale.</p> <p>Il existe un effet de premier passage hépatique important. La biodisponibilité est d'environ 30%.</p> <p>L'aire sous la courbe et la concentration plasmatique sont proportionnelles à la dose.</p> <p>La prise concomitante de nourriture accélère l'absorption mais est sans influence sur la quantité absorbée.</p>	<p>L'absorption est scindée en deux phases : la première est rapide et la seconde a lieu 4 heures après l'administration.</p> <p>Deux phases de libération sont observées avec deux pics de concentration plasmatique du méthylphénidate (MP) en fonction du temps, distincts et espacés d'environ 4 heures.</p> <p>La biodisponibilité est comparable à celle de la dose quotidienne de RITALINE® à libération immédiate (LI), mais les fluctuations journalières des concentrations plasmatiques sont moindres avec la forme à libération prolongée (LP).</p> <p>L'alimentation n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique.</p>	<p>L'absorption est progressive. Tout d'abord intervient une phase rapide qui correspond à la dissolution de l'enveloppe externe du médicament avec l'obtention d'une concentration initiale maximale.</p> <p>Ensuite, le MP contenu dans les deux couches internes du produit est libéré progressivement. Le second pic des concentrations plasmatiques est atteint en 6 à 8 heures, les concentrations plasmatiques de MP diminuent alors progressivement.</p> <p>L'administration de CONCERTA® LP minimise les fluctuations de concentration par rapport à l'administration trois fois par jour de MP à LI.</p> <p>L'importance de l'absorption de CONCERTA® LP est comparable à celle de la forme à LI.</p> <p>L'alimentation n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique ni sur la pharmacodynamie.</p>	<p>Deux phases de libération sont observées : la première est rapide et comparable à celle obtenue avec la forme à LI, puis la seconde est obtenue environ 3 heures plus tard. Elles sont suivies par une diminution progressive des concentrations. Chaque phase est caractérisée par son pic de concentration plasmatique.</p> <p>La biodisponibilité est d'environ 30% de la dose.</p> <p>L'aire sous la courbe et la concentration plasmatique sont proportionnelles à la dose.</p> <p>QUASYM® LP réduit les fluctuations de concentration à la vallée et au pic et les concentrations plasmatiques en MP sont plus faibles en fin de journée par rapport à la forme LI.</p> <p>La prise d'alimentation riche en graisse retarde l'absorption d'une heure environ et augmente la concentration maximale de 30% environ et la quantité absorbée de 17% environ.</p>

Tableau 3 : Pharmacocinétique du méthylphénidate en fonction de la forme pharmaceutique du médicament (31)

	RITALINE[®] comprimé à libération immédiate	RITALINE[®] LP gélule à libération prolongée	CONCERTA[®] LP comprimé à libération prolongée	QUASYM[®] LP gélule à libération modifiée
DISTRIBUTION	Dans le sang, le méthylphénidate (MP) et ses métabolites se répartissent entre le plasma (57%) et les érythrocytes (43%). Le taux de liaison du MP et de ses métabolites aux protéines plasmatiques est faible (10-33 %). Le volume de distribution apparent calculé est d'environ 13 L/kg.			
BIO TRANSFORMATION	La biotransformation du MP par la carboxylestérase CES1A1 est rapide et complète. Les concentrations plasmatiques maximales du métabolite principal, l'acide alpha-phényl 2-pipéridine acétique (APP), sont atteintes environ 2 heures après l'administration du MP et sont environ 50 fois supérieures à celle du MP. La demi-vie de l'APP est environ deux fois supérieure à celle du MP et sa clairance systémique moyenne est de 0,17 L/h/kg. L'activité thérapeutique semble liée essentiellement à la substance inchangée.			/
ELIMINATION	La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du MP est de 2 heures et sa clairance systémique moyenne est de 10 L/h/kg.	La demi-vie d'élimination est d'environ 3,5 heures.		La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du MP est de 2 heures et sa clairance systémique moyenne est de 10 L/h/kg.
	Environ 90% de la dose est excrétée dans les urines et environ 1 à 3% dans les fèces sous forme de métabolites et ce en 48 à 96 heures. De faibles quantités de MP inchangé sont retrouvées dans les urines (< 1%).			
	La majeure partie de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'APP (60 à 90%).			La majeure partie (60 à 86 %) de la dose est excrétée dans l'urine sous forme d'acide 2-phényl-2-pipéridyl acétique (APPA).

Tableau 3 : Pharmacocinétique du méthylphénidate en fonction de la forme pharmaceutique du médicament (31)

C La thérapeutique

Cette sous-section regroupe tous les effets du méthylphénidate sur l'Homme, qu'ils soient bénéfiques ou délétères, et les conditions d'utilisation de ces médicaments, de façon à limiter les effets indésirables et maximiser les effets thérapeutiques recherchés. (31)

1 Les indications

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

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

2 La posologie et le mode d'administration

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des besoins et de la réponse clinique du patient.

Dans le TDAH chez l'enfant de plus de 6 ans, l'efficacité a été prouvée à partir d'une posologie de 0,3 mg/kg/j. En règle générale, la posologie ne dépassera pas 1 mg/kg/j en deux ou trois prises, jusqu'à une dose maximale de 60 mg/j.

La posologie sera progressive et adaptée à chaque enfant : le traitement sera initié par du méthylphénidate à libération immédiate en commençant par de faibles doses qui seront augmentées graduellement toutes les semaines. Par exemple, le traitement peut être initié avec un demi comprimé à 10mg deux fois par jour : au petit-déjeuner et à midi. Puis la dose quotidienne sera augmentée par palier de 5 à 10 mg par semaine. Une troisième prise peut être nécessaire chez certains patients. Cependant, en règle générale, il faudra éviter l'administration de ce psychostimulant le soir du fait des risques de nervosité et d'insomnie.

Si, après avoir ajusté la dose durant un mois, aucune amélioration n'est observée, le traitement devra être interrompu.

Une fois que la posologie optimale de méthylphénidate aura été déterminée, il sera proposé au patient de passer de la forme galénique à libération immédiate à une forme à libération prolongée plus adaptée.

L'utilisation à long terme du méthylphénidate n'a pas été évaluée de façon systématique au cours des essais cliniques contrôlés. Un médecin qui décide d'utiliser ce psychostimulant pendant des périodes prolongées chez des patients atteints de TDAH doit réévaluer périodiquement l'utilité du traitement à long terme pour le patient. Pour l'effectuer, il met en place des périodes prolongées sans traitement (vacances scolaires par exemple) afin d'évaluer le fonctionnement du patient sans traitement médicamenteux. Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement, que cet arrêt soit temporaire ou définitif.

En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou d'apparition d'autres effets indésirables, la posologie sera réduite, ou, si nécessaire, le traitement sera arrêté. Le traitement médicamenteux est généralement interrompu pendant ou après la puberté.

L'arrêt du méthylphénidate se fait de façon brutale, sans diminution progressive des doses.

La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été clairement établies chez l'enfant de moins de 6 ans. Par conséquent, cette molécule ne doit pas être utilisée chez l'enfant de cette tranche d'âge.

Il est fortement recommandé, d'une part de suivre les patients en milieu hospitalier pendant les deux premiers mois afin de contrôler l'efficacité du traitement et la pathologie, d'autre part d'arrêter le traitement pendant les vacances.

Le traitement doit être intégré dans une stratégie globale de prise en charge psychothérapeutique et éducative du patient.

Le méthylphénidate à libération prolongée doit être administré par voie orale en une seule prise par jour le matin.

La gélule peut être prise avec ou sans aliments, avalée entière ou ouverte. Pour faciliter la prise, son contenu peut être mélangé avec un peu de nourriture d'une consistance semi-solide. Les aliments ne doivent pas être chauds, ce qui pourrait altérer les propriétés de libération du principe actif. Le mélange doit être avalé immédiatement et entièrement et ne doit pas être conservé en vue d'un usage ultérieur.

Les gélules et leur contenu ne doivent être ni écrasés, ni broyés, ni divisés.

Les comprimés ne changent pas significativement de forme au niveau du tractus gastro-intestinal. En conséquence, ils ne doivent généralement pas être administrés chez les patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal sévère ou présentant une dysphagie ou ayant d'importantes difficultés à avaler des comprimés.

Les comprimés ne doivent être ni mâchés, ni divisés, ni broyés mais avalés avec de l'eau. Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable destinée à libérer le principe actif de façon contrôlée. L'enveloppe du comprimé est éliminée de l'organisme, les patients ne doivent donc pas s'inquiéter de retrouver parfois la présence de celle-ci dans les selles.

3 Les risques

Les risques liés à la prise de méthylphénidate sont répertoriés parmi les effets-indésirables, les mises en garde et les contre-indications des médicaments qui contiennent cette molécule.

a Les effets indésirables

Les effets indésirables communs à toutes les formes pharmaceutiques de méthylphénidate commercialisées en France sont indiqués dans le tableau suivant :

Appareil / Organe	Fréquence	Symptômes
Système nerveux	Très fréquent	Nervosité et insomnie en début de traitement
	Fréquent	Diminution passagère de l'appétit
	Occasionnellement	Céphalées, somnolences, vertiges, dyskinésies
	Rarement	Difficultés d'accommodation et flou visuel
	Cas isolés	Hyperactivité, convulsions, crampes musculaires, tics ou exacerbation de la symptomatologie chez les patients déjà atteints de tics ou de maladie de Gilles de la Tourette
	Exceptionnellement	Psychose toxique, état dépressif passager avec idées suicidaires
Système cardiovasculaire	Occasionnellement	Tachycardie, palpitations, arythmies, variation de la tension artérielle (en général augmentation)

Tableau 4 : Les effets indésirables des médicaments contenant du métylphénidate

Appareil / Organe	Fréquence	Symptômes
Peau et/ou réactions d'hypersensibilité	Occasionnellement	Eruptions cutanées, prurit, urticaire, fièvre, arthralgies, atteinte des phanères, alopecie
	Cas isolés	Purpura thrombopénique, dermatite exfoliatrice, érythème polymorphe
Sang	Cas isolés	Leucopénie, thrombopénie, anémie
Autres	Rares	Ralentissement modéré de la prise de poids et/ou léger retard de croissance lors de traitement prolongé chez l'enfant, d'évolution favorable à l'arrêt du traitement

Tableau 4 : Les effets indésirables des médicaments contenant du méthylphénidate

b Les mises en garde

Le surdosage de méthylphénidate s'observe par la présence de symptômes évocateurs d'une hyperstimulation du système sympathique.

L'abus chronique de cette molécule peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique. L'usage du produit doit donc être prudent chez les sujets présentant une instabilité émotionnelle, comme chez ceux ayant des antécédents de dépendance aux médicaments, aux drogues ou à l'alcool. L'absorption d'alcool est formellement déconseillée durant le traitement.

c Les contre-indications

La liste des contre-indications communes à toutes les formes pharmaceutiques de méthylphénidate commercialisées en France, est la suivante :

- Hypersensibilité au méthylphénidate et à tout autre constituant du produit,
- Manifestation d'angoisse, état dépressif, manifestations psychotiques,
- Hyperthyroïdie,
- Arythmie cardiaque, angor sévère, affections cardio-vasculaires sévères,
- Glaucome,
- Antécédents personnels et/ou familiaux de tics moteurs et maladie de Gilles de la Tourette,
- Enfant de moins de 6 ans,

- Femmes en âge de procréer sans contraception (des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène), allaitement,
- Traitement par Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO) non sélectifs du fait du risque de majoration de l'effet des antidépresseurs tricycliques, d'hypertension paroxystique et d'hyperthermie pouvant être fatale. En cas de co-prescription, surveiller attentivement, voire diminuer les doses de l'antidépresseur,
- L'association avec d'autres sympathomimétiques indirects : la phénylpropanolamine, la pseudoéphédrine, l'éphédrine, la phényléphrine, du fait du risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

4 L'optimisation du suivi du patient

Le méthylphénidate ne devra être prescrit qu'après avoir formellement établi le diagnostic.

De nombreuses études ont démontré l'efficacité thérapeutique du méthylphénidate sur l'hyperactivité et sur l'ensemble de ses composantes symptomatiques, en particulier sur l'agitation, l'inattention, la distractibilité et l'impulsivité. Il a été observé une diminution de l'agressivité et de la conflictualité et parallèlement une amélioration des relations familiales ainsi qu'une pacification des rapports avec les enseignants et les camarades de classe. Près de neuf enfants hyperactifs traités sur dix bénéficient de ce traitement. Il semble que les enfants atteints de trouble du comportement répondent plus favorablement au traitement que ceux souffrant de formes inattentives isolées.

Cette molécule ne possède qu'une action suspensive. Il convient donc de prendre ce médicament avec une grande régularité pour en espérer les meilleurs effets, notamment sur le plan scolaire.

La prudence s'impose en cas d'insuffisance coronarienne sous toutes ses formes.

Les données disponibles ne permettent pas d'extrapoler le risque hépatique cancérigène, observé avec le méthylphénidate chez l'animal, à l'homme, sans toutefois l'exclure formellement. Le prescripteur devra évaluer au mieux le bénéfice lors de l'instauration et en cours de traitement.

Ce psychostimulant devra être administré avec précaution chez les sujets souffrant d'épilepsie. En cas d'augmentation de la fréquence des crises, le traitement doit être arrêté.

Des contrôles de la tension artérielle devront être effectués régulièrement, la prudence s'impose notamment chez les sujets atteints d'hypertension.

Un retard staturo-pondéral modéré peut être observé lors de l'utilisation de psychostimulants au long cours chez l'enfant, sans que le mécanisme précis ait été clairement établi. D'après les données disponibles, cet éventuel retard serait compensé à l'arrêt du traitement sans répercussion sur la taille définitive. Des périodes d'arrêt de traitement, notamment pendant les périodes de vacances scolaires, sont très fortement recommandées. Le médecin devra donc surveiller les paramètres de croissance du patient.

Section II : L'Atomoxétine

L'atomoxétine STRATTERA® est le premier traitement non psychostimulant, disposant de l'agrément de la Food and Drug Administration (FDA) pour l'hyperactivité, il est commercialisé aux Etats-Unis et en Europe sauf en France. Cette molécule majore l'action de la noradréline par inhibition de sa recapture. Plusieurs études suggèrent son efficacité sur les symptômes de l'hyperactivité, ainsi que sur différents troubles susceptibles de lui être associés (dépression, anxiété, troubles oppositionnels, tics...). Les effets thérapeutiques positifs peuvent se prolonger après l'interruption d'un traitement pour autant qu'il ait été poursuivi pendant une année. (1)

A Présentation de la molécule

Dans un premier temps nous présenterons la formule chimique de l'atomoxétine, puis sa place dans les différentes classifications utilisées en thérapeutique, ensuite les différentes formes pharmaceutiques des médicaments et enfin leurs conditions de prescription et de délivrance.

1 La formule chimique

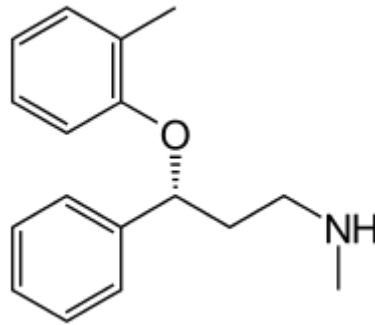


Figure 8 : Formule chimique de l'atomoxétine

2 Les classifications

La Dénomination Commune Internationale (DCI) de la molécule est : atomoxétine chlorhydrate.

Elle appartient à la classe chimique des dérivés propylamine pipéridine amphétaminiques.

Au niveau pharmacothérapeutique, elle est rattachée à la classe des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline. (37)

La Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) l'identifie de la façon suivante :

- Système nerveux : N ;
- Psychoanaleptiques : N06 ;
- Psychostimulants, agents utilisés dans la TDAH et nootropiques : N06B ;
- Sympathomimétiques d'action centrale : N06BA ;
- Atomoxétine : N06BA09.

L'atomoxétine est un inhibiteur puissant et très sélectif du transporteur pré-synaptique de la noradrénaline.

3 Les formes pharmaceutiques

Le laboratoire pharmaceutique Lilly commercialise STRATTERA®, gélules comportant 10, 18, 25, 40, 60, 80 ou 100 mg d'atomoxétine. (38)

4 Les conditions de prescription et de délivrance

L'atomoxétine a été autorisée pour la première fois aux Etats-Unis en 2002. La dernière révision de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) date du 20 février 2014. (38)

Cette molécule bénéficie d'une AMM de reconnaissance mutuelle en Europe depuis le 28 juin 2010. Cependant, elle n'est pas commercialisée en France. En effet, la Commission de la Transparence a jugé que le service médical rendu par STRATTERA® était insuffisant en l'état des données analysées. Compte tenu des données d'efficacité, des préoccupations en terme de tolérance et au regard du médicament de référence (le méthylphénidate), l'intérêt thérapeutique du produit n'est pas établi. La commission a donc rendu, le 19 janvier 2011, un avis défavorable à la prise en charge du STRATTERA® dans le TDAH. Le médicament n'est donc remboursé ni en ville ni à l'hôpital.

Le traitement doit être initié (11) :

- Chez l'enfant, par un médecin ayant une spécialisation et une expérience des troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent (pédiatre ou pédopsychiatre par exemple),
- Chez l'adulte, par un psychiatre ayant une compétence particulière et une expérience du TDAH chez ses patients.

B La pharmacologie

Nous exposerons ci-après les mécanismes d'interaction entre l'atomoxétine et le corps humain.

1 La pharmacodynamie

L'atomoxétine est un inhibiteur puissant très sélectif du transporteur présynaptique de la noradrénaline, son mécanisme d'action est supposé sans effet direct sur les transporteurs de la sérotonine ou de la dopamine. Cette molécule a une affinité minimale pour les autres récepteurs

noradrénergiques ou pour les transporteurs ou récepteurs des autres neurotransmetteurs. Elle a deux métabolites oxydés majeurs : la 4-hydroxyatomoxétine et la N-déméthylatomoxétine. L'activité inhibitrice du transporteur de la noradrénaline de la 4-hydroxyatomoxétine est aussi puissante que celle de la molécule mère, mais sa concentration plasmatique est beaucoup plus basse. La N-déméthylatomoxétine a une activité pharmacologique considérablement plus faible que l'atomoxétine. Ce composé circule dans le plasma, à faible concentration chez les sujets métaboliseurs rapides, et à des concentrations comparables à celle de l'atomoxétine à l'état d'équilibre, chez les sujets métaboliseurs lents. (1)

2 La pharmacocinétique

Les enfants et les adolescents présentent la même pharmacocinétique de l'atomoxétine que les adultes, mais ces paramètres n'ont pas été évalués chez les enfants de moins de 6 ans.

a L'absorption

Après administration orale, l'atomoxétine subit un effet de premier passage, puis elle est rapidement absorbée, avec une biodisponibilité absolue de 63% (94% pour les métaboliseurs lents). Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) est obtenu une à deux heures après administration.

La molécule peut être administrée avec ou sans nourriture. L'alimentation diminue la C_{max} de 9% lors d'un repas standard et de 37% lors d'un repas riche en graisse. Elle retarde aussi de trois heures la durée au bout de laquelle C_{max} est atteint (T_{max}).

b La distribution

L'atomoxétine est distribuée dans tout le compartiment liquide du corps, son volume de distribution à l'équilibre après injection intraveineuse est de 0,85 L/Kg.

Aux concentrations thérapeutiques, 98% de l'atomoxétine est fixée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

c Les biotransformations

L'atomoxétine est transformée par oxydation puis par glucurono-conjugaison.

Le métabolisme oxydatif est assuré par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Les individus métaboliseurs lents pour cette enzyme ont une activité oxydative réduite, avec pour résultats une multiplication de l'aire sous la courbe (AUC) par dix, la C_{max} est cinq fois plus élevée. L'administration conjointe d'atomoxétine avec un inhibiteur du CYP2D6 (fluoxétine, paroxétine) modifie sa pharmacocinétique qui prend alors le profil d'un métaboliseur lent, mais qui ne justifie pas en soi d'adaptation posologique. L'atomoxétine n'est ni un inhibiteur, ni un inducteur enzymatique du CYP2D6.

Le métabolite oxydatif principalement formé est la 4-hydroxy-atomoxétine qui est ensuite glucuroconjuguée. Ce métabolite a une efficacité équivalente à l'atomoxétine sur l'inhibition du transporteur de la noradrénaline, mais il circule dans le sang à de plus faibles concentrations (1% de la molécule mère chez les métaboliseurs rapides et 0,1% chez les métaboliseurs lents). La 4-hydroxy-atomoxétine est également formée chez les métaboliseurs lents par plusieurs autres enzymes du cytochrome P450 mais à plus faible dose. La N-déméthyl-atomoxétine est formée par le CYP2C19 et d'autres enzymes du cytochrome P450, mais elle a moins d'activité pharmacologique comparée à l'atomoxétine et circule dans le plasma à de plus faibles concentrations (5% d'atomoxétine chez les métaboliseurs rapides et 45% chez les métaboliseurs lents).

La clairance plasmatique apparente de l'atomoxétine après administration orale chez les métaboliseurs rapides est de 0,35 L/h/Kg ; cette valeur est divisée par dix chez les métaboliseurs lents. Sa demi-vie plasmatique est en moyenne de 5,2 heures, elle est augmentée à 21,6 heures chez les métaboliseurs lents. La demi-vie d'élimination de la 4-hydroxy-atomoxétine est similaire à celle de la N-déméthyl-atomoxétine qui varie entre 6 et 8 heures chez les métaboliseurs rapides, alors qu'elle est prolongée entre 34 et 40 heures chez les métaboliseurs lents.

d L'élimination

L'excrétion de l'atomoxétine sous forme 4-hydroxy-atomoxétine est principalement urinaire (plus de 80% de la dose) et de façon plus restreinte fécale (moins de 17% de la dose). Moins de 3% de la dose d'atomoxétine est excrétée de manière inchangée.

C La thérapeutique

Cette sous-section regroupe tous les effets de l'atomoxétine sur l'homme, qu'ils soient bénéfiques ou délétères, et les conditions d'utilisation des médicaments, de façon à limiter les effets indésirables et maximiser les effets thérapeutiques recherchés.

1 Les indications

STRATTERA® est indiqué dans le traitement du TDAH chez les enfants de 6 ans et plus et chez les adolescents, dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale. Le traitement doit être instauré par un médecin spécialiste de la prise en charge du TDAH et le diagnostic établi selon les critères du DSM-5 ou les recommandations de l'CIM-10. (39)

Une prise en charge thérapeutique globale comporte généralement des mesures psychologiques, éducatives et sociales et vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par les symptômes suivants : manque d'attention soutenue chronique, distractibilité, labilité émotionnelle, impulsivité, hyperactivité modérée à sévère, signes neurologiques mineurs et électroencéphalogramme anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées. Un traitement médicamenteux n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant ce trouble et la décision de recourir à un médicament doit être basée sur une évaluation approfondie de la sévérité des symptômes de l'enfant en tenant compte de son âge et de la persistance des symptômes. (39)

2 La posologie et le mode d'administration

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des besoins et de la réponse clinique du patient. Le médicament peut être pris avec ou sans nourriture. (11)

STRATTERA® est administré par voie orale en dose unique quotidienne le matin. Pour les patients ne présentant pas de réponse clinique satisfaisante (en terme de tolérance ou d'efficacité), il peut être préférable de répartir le traitement en deux prises équivalentes, une le matin et une en fin d'après-midi ou en début de soirée.

Chez les enfants et adolescents d'un poids inférieur ou égal à 70 kg, le traitement doit être initié avec une posologie quotidienne de 0,5 mg/kg. La dose initiale doit être maintenue pendant au minimum

sept jours avant d'être augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose d'entretien recommandée est de 1,2 mg/kg/jour. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré à des doses supérieures à 1,2 mg/kg/jour.

Chez les enfants et adolescents d'un poids supérieur à 70 kg, le traitement doit être initié à une dose quotidienne totale de 40 mg. La dose initiale doit être maintenue pendant au minimum sept jours avant d'être augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose d'entretien recommandée est de 80 mg. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré à des doses supérieures à 80 mg. La dose quotidienne totale maximale recommandée est de 100 mg.

Lors des études de développement du médicament, aucun symptôme évocateur de sevrage n'a été mis en évidence. L'atomoxétine peut être arrêtée immédiatement ou diminuée progressivement dans le temps.

Lorsque les patients poursuivent le traitement au-delà d'un an, une réévaluation de la nécessité du traitement par un médecin spécialiste de la prise en charge du TDAH est recommandée.

Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et pour lesquels un bénéfice sous traitement a été clairement démontré, le traitement pourra être poursuivi à l'âge adulte. Cependant, il n'est pas indiqué d'initier un traitement par STRATTERA® chez l'adulte. (11) (39)

3 Les risques

Les risques liés à la prise d'atomoxétine sont répertoriés parmi les effets-indésirables, le surdosage, les contre-indications des médicaments qui contiennent cette molécule et aussi parmi les interactions médicamenteuses avec d'autres produits. (38)

a Les effets indésirables

Les effets indésirables de l'atomoxétine sont présentés dans le tableau suivant :

Appareil / Organe	Fréquence	Symptômes
Système nerveux	Fréquent	Eveil matinal précoce, irritabilité, fluctuations de l'humeur, nervosité, fatigue, insomnie, diminution passagère de l'appétit, dépression, maux de tête, rêves anormaux, troubles du sommeil
Tractus gastro-intestinal	Très fréquent	Douleurs abdominales, vomissements
	Fréquent	Nausées transitoires, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation
Foie	Rare	Augmentation importante des enzymes hépatiques, ictère
Système cardiovasculaire	Fréquent	Tachycardie, palpitations, arythmies, variations de la tension artérielle (en général une augmentation), hypotension orthostatique
Système immunitaire	Fréquent	Grippe, fatigue, sinusite
Système uro-génital	Fréquent	Difficultés de miction, dysménorrhée, troubles de l'érection et de l'éjaculation
Autres	Fréquent	Perte de poids, diminution de la croissance, mydriase
	Rarement	Rash, urticaire, œdème angio-neurotique

Tableau 5 : Les effets indésirables des médicaments contenant de l'atomoxétine

b Le surdosage

Les symptômes les plus fréquemment rapportés lors des surdosages aigus et chroniques sont la somnolence, l'agitation, l'hyperactivité, un comportement anormal et des symptômes gastro-intestinaux. Tous étaient d'intensité faible à modérée. Des signes et des symptômes compatibles avec une stimulation faible à modérée du système nerveux sympathique (mydriase, tachycardie, sécheresse buccale) ont aussi été observés. Ces effets ont été réversibles chez tous les patients.

Différents traitements sont à mettre en place en cas d'apparition de ces symptômes :

- Une libération des voies aériennes doit être pratiquée.
- Un monitoring cardiovasculaire et une surveillance des fonctions vitales sont recommandés.
- Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu de temps après l'ingestion.
- Le charbon activé peut être utile pour limiter l'absorption.
- Il est peu vraisemblable que la dialyse soit bénéfique du fait que l'atomoxétine soit fortement liée aux protéines plasmatiques.

c Les contre indications

Les contre indications à la prise d'atomoxétine sont les suivantes :

- Hypersensibilité à l'atomoxétine et à tout autre constituant du produit.
- Glaucome à angle fermé (risque plus important de mydriase).
- Enfants de moins de 6 ans.
- Traitement par Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO), un délai de deux semaines après l'arrêt de l'IMAO est nécessaire avant de commencer un traitement par STRATTERA® et un délai de deux semaines après l'arrêt de ce médicament est nécessaire avant de commencer un traitement par les IMAO.

d Les interactions médicamenteuses

Un ajustement posologique est nécessaire en cas de co-administration d'atomoxétine et d'un inhibiteur du CYP2D6 du fait que l'atomoxétine est métabolisée par ce même système enzymatique. Chez les patients métaboliseurs rapides du CYP2D6, les inhibiteurs sélectifs de ce système enzymatique peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'atomoxétine à l'état d'équilibre, comme observé chez les métaboliseurs lents.

En raison d'une possible potentialisation de l'action des β_2 agonistes sur le système cardiovasculaire, l'atomoxétine doit être administrée avec prudence chez les patients traités par salbutamol ou terbutaline à fortes doses, soit par voie systémique (orale ou intraveineuse), soit par nébulisation.

En raison des effets possibles sur la tension artérielle, l'atomoxétine doit être utilisée précautionneusement avec les agents vasopresseurs.

Les substances actives ayant un effet noradrénergique doivent être utilisées avec précaution lorsqu'elles sont administrées conjointement à de l'atomoxétine, compte-tenu de la possibilité d'une synergie ou d'une addition de leur effets pharmacologiques (imipramine, venlafaxine, mirtazapine, pseudoéphédrine, phényléphrine).

4 L'optimisation du suivi du patient

De rares cas d'atteintes hépatiques sévères imputables à l'atomoxétine ont été observés. Une augmentation des enzymes hépatiques (40 fois supérieure aux valeurs normales) et un ictère (taux de bilirubine supérieur à 12 fois la normale) peuvent être observés plusieurs mois après l'instauration du traitement et les anomalies biologiques peuvent continuer de s'aggraver pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. L'atomoxétine devra donc être arrêtée définitivement chez les patients présentant un ictère ou des anomalies du bilan hépatique.

Chez les patients atteints de pathologies cardio ou cérébro vasculaires, il convient de surveiller régulièrement la fréquence cardiaque et la tension artérielle afin d'anticiper les éventuels effets indésirables de l'atomoxétine sur ces systèmes.

La croissance doit être surveillée pendant la thérapie par atomoxétine. En cas de traitement prolongé, son arrêt doit être envisagé chez les patients ne présentant pas une croissance ou une prise de poids satisfaisante.

Section III : Les autres alternatives médicamenteuses

Outre les deux molécules abordées précédemment, d'autres médicaments sont utilisés dans le traitement du TDAH, notamment pour agir sur les troubles associés à l'hyperactivité. (11)

A Les amphétamines

Les sels mixtes d'amphétamine peuvent agir sur les symptômes de l'hyperactivité et améliorer leur prise en charge de façon significative comme l'étude *Efficacy of Adderall® for attention-deficit / hyperactivity disorder : a meta-analysis* (40) l'a démontré. Ce sont des psychostimulants de longue durée d'action dont les effets indésirables tels que retard de croissance, anorexie et risque d'abus de substance sont plus marqués que ceux du méthylphénidate. Ce produit n'est pas commercialisé en France.

B Les antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques, notamment l'imipramine, ont été proposés comme traitement de seconde intention. Ils sont utilisés si les psychostimulants sont inefficaces, en cas de symptômes de rebond ou en cas d'effets indésirables trop importants. Les doses utilisées sont comprises entre 2,5 et 5 mg/kg par jour. En raison de leur plus longue durée d'action, une prise quotidienne est suffisante et ce schéma posologique n'entraîne pas de retentissement sur le sommeil. Leur efficacité est 2 à 3 fois moins importante que celle des psychostimulants. Une surveillance soigneuse des paramètres cardiovasculaires (pouls, tension artérielle, électrocardiogramme) est indispensable du fait des effets indésirables répertoriés au niveau de ce système.

L'association des psychostimulants et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine est recommandée en cas d'hyperactivité avec une dépression comme trouble comorbide. Les études menées avec la fluoxétine ne permettent cependant pas d'attendre une efficacité nette des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dans le traitement de l'hyperactivité.

Le bupropion est un psychotrope apparenté à l'amphétamine. Il est commercialisé aux Etats-Unis comme antidépresseur mais il n'est pas commercialisé en France pour cette indication et la Food and Drug Administration n'a pas approuvé son utilisation chez l'enfant. Le bupropion est une alternative intéressante au traitement de l'hyperactivité avec inattention, agressivité ou troubles des conduites, spécialement lorsque les effets indésirables des psychostimulants sont sévères ou qu'une anxiété ou une dépression sont marquées.

C Les antipsychotiques

Certains neuroleptiques, comme la rispéridone, peuvent être une alternative au méthylphénidate en raison des effets potentiels de ce dernier sur la croissance staturo-pondérale. La rispéridone peut être considérée comme un traitement adjuvant chez les enfants sévèrement perturbés, résistants au traitement et présentant des troubles de la conduite ou des retards mentaux. Mais l'efficacité des neuroleptiques n'est pas toujours démontrée dans le traitement de l'hyperactivité chez l'enfant et l'adolescent, ils seraient moins efficaces que les psychostimulants et n'amélioreraient pas vraiment les fonctions cognitives.

D Les autres traitements : clonidine, carbamazépine, modafinil, fer

Peu de données sont disponibles sur les traitements que nous allons aborder ici. En effet, leur utilisation est assez marginale dans le TDAH. Les thérapeutes y ont recours lorsque les traitements spécifiques disponibles ne souhaitent pas être mis en place ou qu'ils ne se sont pas révélés suffisamment efficaces.

La clonidine pourrait être utilisée pour traiter les symptômes comportementaux d'hyperactivité en cas d'inefficacité du méthylphénidate ou de contre-indication à l'administration de ce médicament. Elle aurait un effet bénéfique sur l'endormissement et les comportements oppositionnels. Une évaluation cardiovasculaire clinique et électrocardiographique est nécessaire avant d'instaurer le traitement car la clonidine peut provoquer des effets indésirables au niveau de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Ces deux paramètres doivent donc être surveillés de même que l'observance du traitement, du fait du risque de rebond tensionnel en cas d'arrêt brusque.

La carbamazépine a été proposée comme alternative pour les cas particulièrement résistants ou lorsqu'il existe une lésion cérébrale.

Le modafinil pourrait avoir une efficacité dans le traitement symptomatique du TDAH.

Des études ont mis en évidence un déficit significatif en fer chez les enfants avec TDAH (41). Le fer est un co-facteur de la tyrosine kinase, enzyme avec un rôle limitant dans la synthèse de la dopamine. La supplémentation en fer pourrait améliorer la durée de l'attention chez les enfants avec TDAH.

Du fait que ces traitements n'aient pas d'indication dans le TDAH et qu'ils ne soient pas adaptés aux patients hyperactifs, il est difficile d'obtenir des informations sur leur utilisation pour cette population spécifique.

Section IV : L'évolution statistique de la prise en charge du TDAH

Les données de ventes et de remboursement des spécialités contenant du méthylphénidate mettent en évidence en France, une augmentation de son utilisation en particulier depuis 2004.

Cette date est concomitante avec la mise sur le marché de la forme à libération prolongée. Jusqu'en 2003, seul RITALINE® 10mg, comprimé était commercialisé en France. En effet, CONCERTA®LP

obtient son AMM le 28 mars 2003 puis son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics le 29 octobre 2003. Ensuite, RITALINE®LP obtient son AMM le 5 mai 2003 et son inscription sur les deux listes précédemment citées le 14 janvier 2004. C'est donc en fin d'année 2003 que la forme à libération prolongée du méthylphénidate fait son entrée sur le marché français. Cette dernière permet d'éviter les difficultés pratiques liées à la fréquence d'administration de deux ou trois comprimés par jour, en particulier les difficultés rencontrées pour la prise à l'heure du déjeuner à l'école. De plus, elle est susceptible d'améliorer l'observance et d'éviter la stigmatisation de l'enfant. La forme à libération prolongée répond ainsi à un besoin identifié par la mission pédiatrique de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), devenue l'Agence Nationale des Médicaments et des produits de santé (ANSM), et permet une meilleure prise en charge des jeunes patients, compte-tenu des difficultés particulières du traitement de cette pathologie à cet âge. (42)

De plus, l'augmentation de l'utilisation de méthylphénidate peut s'expliquer par une sensibilisation des prescripteurs à la prise en charge du TDAH et la publication de nouvelles données sur la balance bénéfique/risque favorable du méthylphénidate dans son indication, après une période initiale de prescriptions très mesurées et très prudentes.

Cependant, l'utilisation de ce psychostimulant reste très limitée comparée à d'autres pays européens ou à l'Amérique du Nord. En effet, la « *Defined Daily Dose* » (DDD) pour mille habitants, unité de mesure technique déterminée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) aux fins de l'analyse statistique, est de 0,5 en France. L'Autriche et le Royaume-Uni ont des valeurs similaires de DDD. Mais elle est quatre fois plus élevée en Allemagne, en Belgique et en Espagne ; dix fois plus élevée en Norvège, en Suède et au Danemark ; et vingt fois plus élevée au Canada et aux Etats-Unis.

Dans l'hexagone, le nombre d'utilisateurs reste bien inférieur au nombre estimé d'enfants atteints de TDAH.

La faible augmentation du nombre de patients débutant un traitement chaque année en comparaison à celle du nombre de patients traités et le doublement du nombre de doses moyennes pour mille habitants par jour depuis 2005, pourraient être liés à une tendance aux traitements prolongés et à l'accroissement de l'âge des patients. En effet, la prévalence, c'est-à-dire le nombre de patients traités par méthylphénidate dans l'année pour 1000 personnes affiliées au régime général, a augmenté en moyenne de 9,5% par an entre 2005 et 2011. Sur cette même période l'incidence, c'est-à-dire le nombre de patients débutant un traitement par méthylphénidate dans l'année pour

1000 personnes affiliées au régime général a globalement augmenté mais nettement plus faiblement que la prévalence. De plus, l'âge moyen des patients traités s'élève à environ 15 ans en 2011, avec une tendance globale à l'augmentation de l'âge de début de traitement, l'âge médian des patients débutant un traitement se situe globalement autour de 10 ans. (32)

Conclusion

Comme nous l'avons expliqué dans ce second chapitre, il est important de prendre en charge le TDAH dans sa globalité, c'est-à-dire tant au niveau de sa dimension symptomatique que de sa dimension psychologique. En effet, les médicaments, en agissant sur les symptômes, aideront l'hyperactif à se calmer et il pourra ainsi mieux se concentrer ; tandis qu'une psychothérapie pourra aider le patient à mieux comprendre le TDAH et lui permettre d'adopter un comportement adapté aux situations auxquelles il doit faire face. L'association d'une psychothérapie à un traitement médicamenteux apporte donc des bénéfices complémentaires dans la prise en charge du TDAH qui permettront la préservation de l'insertion sociale, familiale et scolaire de l'enfant.

La prise en charge du TDAH est globale et psychothérapeutique. Elle doit être systématiquement mise en œuvre et comporte une aide :

- aux parents, notamment au travers d'association sur le TDAH ou par la participation à des groupes de parents concernés par l'hyperactivité ;
- à l'enfant, en lui proposant une rééducation psychomotrice et orthophonique ainsi qu'une psychothérapie.

Les psychothérapies constituent la seule prise en charge autorisée avant l'âge de 6 ans. Elles peuvent être cognitivo-comportementales ou psychodynamiques.

Le traitement médicamenteux est recommandé en cas d'insuffisance ou d'échec de la psychothérapie chez des enfants de plus de 6 ans, après un délai de 1 à 6 mois, en cas de trouble persistant ou sévère. Seul le méthylphénidate est indiqué en France dans le traitement du TDAH.

Le prescripteur qui initie le traitement par méthylphénidate (praticien hospitalier spécialisé en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie) décide alors d'utiliser :

- soit une forme à libération immédiate pour pouvoir facilement adapter la posologie :
 - o en deux prises journalières (matin et midi) pour les enfants les plus jeunes, dont le trouble est essentiellement gênant à l'école,
 - o en trois prises journalières (matin, midi et soir) pour les enfants plus âgés dont la vie familiale est très perturbée par le trouble ;
- soit une forme à libération prolongée (ce qui est recommandé en première intention pour faciliter l'observance au traitement) en prise journalière unique le matin, avec une adaptation hebdomadaire par paliers.

Ensuite, la posologie est optimisée :

- Pour la RITALINE[®], la posologie optimale se situe entre 0,3 et 1 mg/kg par jour, sans dépasser 60 mg par jour. L'augmentation se fait par paliers de 5 à 10 mg par semaine. Il est possible de passer à une forme à libération prolongée (RITALINE LP[®], QUASYM LP[®] ou CONCERTA[®]) lorsque la posologie optimale a été trouvée.
- Pour le CONCERTA[®] le traitement est initié à la dose de 18 mg, sans dépasser 54 mg en une prise par jour.

En l'absence d'amélioration après un mois d'adaptation, le traitement doit être interrompu.

La durée du traitement n'est pas prévisible. Des interruptions sont nécessaires pour évaluer s'il est toujours indiqué.

L'adaptation de la prise en charge du TDAH en fonction de la réponse du patient peut être résumée par le logigramme décisionnel suivant :

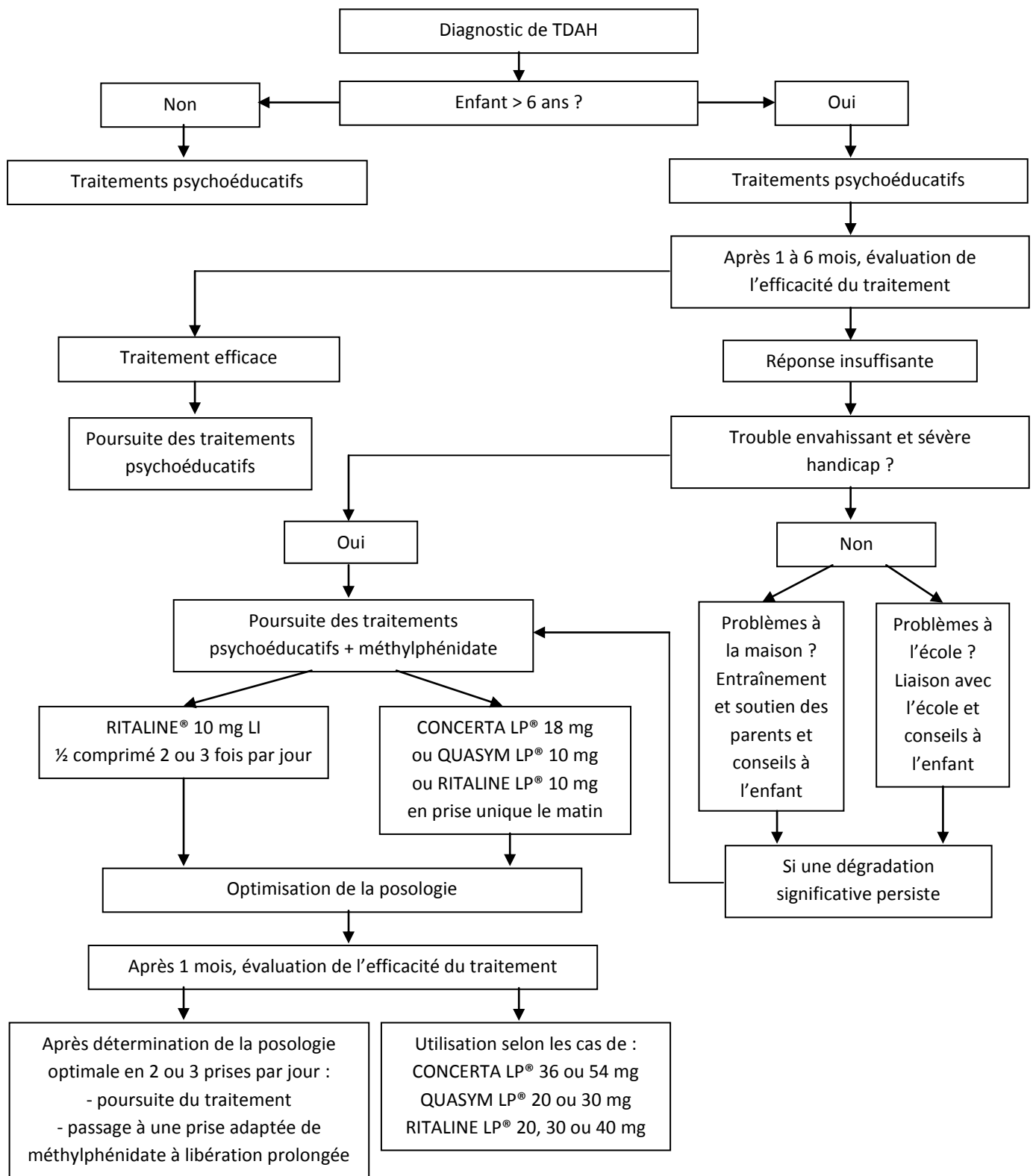


Figure 9 : Logigramme décisionnel de la prise en charge du TDAH (43) (44)

L'intérêt porté sur la meilleure prise en charge du TDAH nous rappelle l'importance des enjeux (5):

- Pour les patients et leur famille,

Aujourd'hui encore, une part importante des patients atteints de TDAH ne sont pas identifiés. Souvent ce sont les difficultés psychologiques qui alertent les familles et les amènent à consulter leur médecin généraliste ou en milieu psychiatrique. La réponse thérapeutique apportée est alors souvent inappropriée, ce qui contribue au mésusage médicamenteux sans apporter au patient d'amélioration sur sa qualité de vie. Ce retard dans la prise en charge du trouble peut conduire à une spirale de dévalorisation qui retentit sur l'équilibre de toute la famille et peut avoir des conséquences néfastes sur l'épanouissement psycho-affectif de l'enfant

- Au niveau des soins,

L'amélioration de la prise en charge du TDAH passe par une meilleure information et communication autour de ce trouble afin de réduire le délai du diagnostic. L'amélioration de la communication et de l'information autour du TDAH permettrait de réduire sa méconnaissance parmi les professionnels de santé, dans le secteur socio-éducatif et dans le grand public. De plus, le TDAH est un véritable trouble neurobiologique reconnu officiellement par de nombreuses institutions médicales et psychiatriques internationales comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'American Academy of Pediatrics (AAP), l'European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) et le National Institute for Clinical Excellence (NICE) au Royaume-Uni. Les efforts doivent notamment porter sur la formation des médecins généralistes car ce sont les praticiens de premier recours, ils ont un rôle essentiel tout au long de la prise en charge du TDAH. En effet, ils participent au repérage du trouble, accompagnent les familles, suivent le traitement, renouvellent les médicaments et conseillent les familles pour ajuster leur attitude éducative afin d'offrir le meilleur environnement possible à leur enfant. Des procédures standardisées de diagnostic permettraient aux médecins traitants d'harmoniser leurs pratiques et ainsi de les aider à repérer, conseiller et orienter leurs patients.

- Au niveau socio-économique,

Une mauvaise prise en charge du TDAH a des répercussions au niveau économique en terme de coût sur le secteur de la santé et sur le secteur socio-éducatif. Au niveau médical, le retard du diagnostic est souvent associé à une multiplication des consultations médicales et à une prise en charge inadaptée et coûteuse. Au niveau socio-éducatif on peut déplorer des répercussions sur l'emploi et des conséquences sur les comportements sociaux des patients (échec scolaire, insertion sociale difficile, absentéisme au travail pour les patients atteints de TDAH ou les personnes ayant la charge

d'enfant hyperactif, ce qui a un coût pour l'employeur et pour l'Assurance Maladie, enfin addictions, délits et accidentologies diverses).

La diffusion rapide et importante du médicament a permis d'identifier les effets indésirables les plus fréquents et les plus graves qui pouvaient être rencontrés lors d'un traitement par méthylphénidate. Le produit a donc été l'objet de plusieurs enquêtes pour une meilleure utilisation et pour apporter une sécurité maximale aux patients. Afin d'améliorer et de mieux encadrer la prise en charge du TDAH par méthylphénidate, différentes actions ont été mises en place aux niveaux européen et national.

TROISIEME PARTIE :

Vers une meilleure prise en charge du Trouble Déficitaire

de l'Attention / Hyperactivité en Europe

et plus particulièrement en France

Le TDAH et ses différentes prises en charge sont aujourd'hui plus largement connus au sein du corps médical et paramédical. Pour apporter une prise en charge en toute sécurité et adaptée aux patients, des mesures réglementaires ont dû être mises en place afin d'encadrer les pratiques rencontrées suite à la diffusion à grande échelle du méthylphénidate.

Chapitre I : Les actions réglementaires menées en Europe pour améliorer la prise en charge du TDAH

Le 22 juin 2007, face aux risques potentiels, notamment au niveau cardio-vasculaire, cérébro-vasculaire, psychiatrique, de la carcinogénicité, des effets sur la croissance et des effets à long terme que présente le méthylphénidate, une procédure d'arbitrage selon l'article 31, portant sur tous les médicaments contenant cette molécule a été déclenchée au niveau européen. Celle-ci a abouti à un plan de gestion des risques afin de surveiller ces produits et leur utilisation mais également de collecter des données sur leur utilisation, et de mettre en place les mesures nécessaires qui permettront d'apporter une prise en charge adaptée aux patients présentant un TDAH.

Section I : Les différentes procédures d'arbitrage

En Europe, lorsqu'un problème de sécurité ou d'équilibre du rapport bénéfice/risque est posé au sujet d'un médicament ou d'une classe de médicaments, mais également lorsqu'existent des désaccords entre les Etats membres sur l'utilisation du médicament, une procédure d'arbitrage, appelée *Referral* en anglais, peut être initiée. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) est alors invitée à procéder à une évaluation scientifique au nom de l'Union Européenne (UE) afin qu'elle émette des recommandations pour adopter une position harmonisée dans toute l'UE. (45)

En pratique, les demandes liées à la sécurité sont d'abord évaluées par le Comité d'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) puis, ensuite, soit par le Comité des Médicaments à Usage Humain *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) pour les médicaments autorisés par procédure centralisée⁴, soit par le

⁴ En Europe, les médicaments sont autorisés selon l'une des quatre procédures d'AMM existantes :

- La procédure centralisée (CP), prévue par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments.
 - o Obligatoire pour certains médicaments : médicaments de thérapie innovante ou issus des biotechnologies, les médicaments contenant une nouvelle substance active utilisés dans les

Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées des médicaments à usage humain *Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedure – Human* (CMD-h) pour les médicaments autorisés par procédure de reconnaissance mutuelle⁴ et par procédure décentralisée⁴. Les demandes concernant les médicaments à usage humain autorisés par procédure nationale⁴ sont évaluées uniquement par le CHMP.

maladies suivantes : SIDA, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales ainsi que pour les médicaments orphelins.

- *Facultative dans deux situations :*
 - *le médicament contient une nouvelle substance active qui, à la date d'entrée en vigueur du règlement, n'était pas autorisée dans l'UE ;*
 - *le demandeur démontre que le médicament présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique et que la délivrance d'une AMM selon la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire.*
- *L'évaluation est effectuée par le CHMP de l'EMA. La Commission européenne est l'autorité compétente qui délivre une AMM unique (mêmes RCP, notice et étiquetage), valable dans l'ensemble de l'Union européenne où le médicament peut, dès lors, être commercialisé.*
- *La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), prévue par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.*
 - *Obligatoire dès lors que le demandeur détient déjà une AMM dans un Etat membre et qu'il souhaite obtenir une AMM dans au moins un autre Etat membre. Dans ce cas, l'Etat qui a déjà octroyé une AMM (Etat membre de référence), transmet le rapport d'évaluation du médicament ainsi que le RCP, l'étiquetage et la notice qu'il a approuvés aux autres Etats dans lesquels la nouvelle demande d'AMM est faite. Ces derniers, sur la base de ces documents, reconnaissent l'AMM précédemment délivrée par l'Etat membre de référence et délivrent chacun une AMM nationale.*
- *La procédure décentralisée (DCP), prévue par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.*
 - *Elle s'applique aux médicaments qui n'ont pas encore été autorisés dans l'UE et qui sont destinés à obtenir une AMM dans au moins 2 Etats membres. Dans ce cas, un laboratoire demande à un Etat de son choix de procéder à l'évaluation de son dossier. Au terme de l'évaluation, une AMM harmonisée est délivrée par chacune des autorités nationales concernées.*
- *La procédure nationale (NP),*
 - *Concerne les spécialités d'intérêt local, dont la commercialisation n'est prévue dans un premier temps que dans un seul Etat membre et dès lors que les critères de délivrance de l'AMM centralisée ne sont pas remplis.*
 - *Le demandeur, qui n'a pas d'AMM dans l'Union, demande à un Etat de son choix, de procéder à l'évaluation de son dossier. En cas d'avis favorable, l'Etat membre délivre une AMM nationale qui n'est valable que sur son territoire.*

Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Les différentes procédures d'AMM [Internet] consulté le 04/10/2014 disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/les-differentes-procedures-d-amm,13559.html>

Il existe différents types de procédure d'arbitrage. Chacun d'entre eux est décrit depuis le 6 novembre 2001 dans la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Référence législative	Cadre
Article 107i	Procédure déclenchée lorsqu'un Etat membre ou la Commission Européenne (CE) considère qu'une action urgente est nécessaire en raison d'un problème de sécurité. Les situations qui relèvent de cette procédure sont : <ul style="list-style-type: none"> - la suspension ou la suppression de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), - l'interdiction de délivrance, - les changements majeurs de l'AMM tels que la suppression d'indication, la réduction de la posologie, de nouvelles contre-indications, pour un médicament ou une classe de médicaments.
Article 20	Procédure déclenchée en cas de questions sur la fabrication ou la sécurité de médicaments autorisés par Procédure Centralisée (CP).
Article 29 (4)	Procédure déclenchée en cas de désaccord entre les pays membres concernant un potentiel risque grave pour la santé publique d'un médicament en cours d'évaluation via une Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP) ou une Procédure Décentralisée (DCP).
Article 29 pédiatrie	Procédure déclenchée par un pays membre lors de l'application d'une nouvelle indication, d'une nouvelle forme pharmaceutique, ou d'une nouvelle voie d'administration lors d'une utilisation chez l'enfant pour un produit autorisé en vertu de la directive 2001/83/CE.
Article 31	Procédure déclenchée lorsque l'intérêt de la Communauté est impliqué suite à des questions relatives à la qualité, la sécurité, ou l'efficacité de médicaments ou de classe de médicaments.
Article 13	Procédure déclenchée en cas de désaccord entre les pays membres sur une variation (type II) d'un médicament autorisé via une MRP ou une DCP.
Article 30	Procédure déclenchée lorsque les Etats membres ont adopté des décisions différentes (indications, contre-indications, posologie) au fil des ans et qu'il est nécessaire de les harmoniser au niveau européen.

Tableau 6 : Les différents types de procédures d'arbitrage
décrites dans la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

Les procédures d'arbitrage sont consultables sur le site internet de l'EMA (46). Les informations sur les recommandations sont publiées sous forme de questions / réponses et comportent les principaux faits et tous les documents relatifs à la procédure d'arbitrage.

De plus, pour les recommandations relatives à la sécurité, figurent également sur le site internet de l'EMA, les informations sur la façon dont le public peut soumettre des données à prendre en considération dans le cadre de l'évaluation. De même, si une audience publique est en cours, cela est mentionné sur le site internet de l'EMA.

Enfin, l'Agence annonce les principales étapes de la procédure : le début de la procédure d'arbitrage ; les recommandations du PRAC, s'il s'agit d'une procédure en matière de sécurité ; les conclusions émises par le CHMP (CP) ou le CMD-h (MRP et DCP).

Section II : La procédure d'arbitrage selon l'article 31

Après avoir décrit les différentes procédures d'arbitrage existant au niveau du droit européen, nous nous intéresserons tout particulièrement à la procédure d'arbitrage selon l'article 31, car cette dernière a été appliquée dans le cadre de la surveillance européenne du méthylphénidate. Cette procédure est composée de nombreuses étapes, qui s'enchaînent selon un calendrier bien défini et qui seront présentées et détaillées dans cette section. (47)

A La saisine

L'article 31 « *Community interest referral* » est issu de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Il est appliqué lorsque l'intérêt de la santé publique dans la Communauté européenne est impliqué, notamment sur des questions de qualité, d'efficacité et/ou de sécurité liées à des médicaments ou sur de nouvelles informations de pharmacovigilance. Il concerne les médicaments autorisés par procédure nationale (*National Procedure NP*), par procédure de reconnaissance mutuelle (*Mutual Recognition Procedure MRP*) ou par procédure décentralisée (*Decentralised Procedure DP*). La procédure selon l'article 31 peut être initiée par un pays membre de

l'Union Européenne, par la Commission Européenne (CE) et par tout exploitant ou titulaire de l'AMM de l'Union Européenne.

B L'initiation de la procédure d'arbitrage

Immédiatement après la réunion du Comité des Médicaments à Usage Humain *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* au cours de laquelle la procédure d'arbitrage a commencé, l'EMA envoie aux exploitants et/ou aux titulaires de l'AMM concernés une lettre officielle les informant du début de la procédure. Ces derniers ne peuvent pas choisir d'être inclus ou non dans une telle procédure lorsqu'elle a été initiée par un pays membre de l'UE ou la Commission Européenne. L'inclusion ou non de leur produit dépend de la saisine réalisée et des informations apportées par les pays membres compétents.

La lettre de notification de début de procédure « *start of the procedure letter* » comporte :

- L'identification du rapporteur et des co-rapporteurs

Le rapporteur et les co-rapporteurs sont nommés parmi les membres, les experts cooptés, et les suppléants du CHMP. Dans le cas d'une évaluation de classe de médicaments ou d'une évaluation concernant plusieurs problèmes, le CHMP peut considérer qu'il est plus approprié d'avoir plusieurs co-rapporteurs.

- La date limite de soumission des réponses à la liste de questions, le nombre de copies à fournir et le format général à suivre pour présenter les réponses.
- Les frais à payer

Ils sont à acquitter uniquement si la procédure est initiée par un exploitant ou un titulaire de l'AMM. Le montant de 58000€ est indépendant du nombre d'AMM ou du nombre de spécialités détenues par exploitant ainsi que du nombre de titulaires d'AMM et du nombre de formes pharmaceutiques, dosages ou tailles de packaging. Lorsque plusieurs exploitants et/ou titulaires d'AMM sont impliqués, ils peuvent se grouper ou participer individuellement. En cas de groupement, la somme de 58000€ doit être acquittée par groupe. L'EMA publiera une facture et les frais devront être payés en euros dans les 45 jours calendaires suivant la date de notification. La facture est envoyée à l'adresse de facturation indiquée par les exploitants et/ou titulaires d'AMM et contient les détails précis sur le médicament, la procédure saisie, le compte bancaire sur lequel le montant des frais doit être versé et la date limite de paiement.

- Des informations sur la possibilité des titulaires d'AMM de se regrouper
 En règle générale, un titulaire d'AMM ou un exploitant peut être représenté par un autre industriel impliqué dans cette procédure à condition d'avoir soumis la lettre de représentation « *Letter of representation by group members* ». Les exploitants et/ou les titulaires d'AMM peuvent se regrouper (sans tenir compte du groupe ou de la société d'affiliation) afin de fournir une unique réponse consolidée et/ou clarification orale aux questions soulevées par le CHMP. Dans ce cas, l'EMA demande qu'un groupe représentatif soit désigné : chaque membre du groupe (incluant les entités légales représentant les sociétés qui ont choisi de se grouper) doit soumettre une lettre de représentation à l'EMA.
- La demande de nomination d'une personne contact et la lettre de représentation en cas de regroupement
 Lorsqu'un exploitant ou un titulaire d'AMM souhaite être représenté par un autre industriel, la lettre de représentation aura pour conséquence, dans le cadre de la procédure d'arbitrage, que tous les documents concernant cette procédure seront envoyés uniquement par la personne contact. La date de réception des documents par la personne contact sera considérée comme la date de réception par les exploitants et/ou titulaires d'AMM notamment pour établir le calendrier de la procédure.

Les documents suivants sont annexés à la lettre de notification :

- La notification officielle de procédure d'arbitrage, comportant des explications détaillées sur les problèmes soulevés
- La liste de questions adoptée par le CHMP
- La liste des titulaires d'AMM impliqués dans la procédure d'arbitrage. Ces informations comprennent les contacts détaillés des exploitants et/ou titulaires d'AMM (adresse, téléphone, fax) et des informations sur les médicaments (nom de marque, dosage, forme pharmaceutique et voie d'administration).
- Les modèles de lettres pour la représentation par un groupe de membres « *Letter of representation by group members* » et pour la représentation par une personne contact « *Letter of representation by contact person* ». Il est de la responsabilité des exploitants / titulaires d'AMM de signaler à l'EMA tout changement qui pourrait affecter la lettre de représentation (par exemple en cas de changement de membre dans le groupe) aussi vite que possible et de soumettre des lettres de représentation complémentaires ou révisées si nécessaire.
- Le calendrier de la procédure d'arbitrage

Le commencement de la procédure d'arbitrage sera annoncé dans le communiqué de presse du CHMP et dans son rapport mensuel, publiés sur le site de l'EMA. Les raisons du déclenchement de la procédure d'arbitrage seront aussi brièvement mentionnées sur le site de l'EMA au niveau des pages de la/des substance(s) active(s) et/ou du/des médicament(s) concerné(s) par la procédure d'arbitrage. Le communiqué de presse et le rapport mensuel donneront également des informations aux pays membres qui initieront la procédure d'arbitrage.

C Les étapes clés de la procédure

Le calendrier suivant présente les principales étapes de la procédure d'arbitrage. Le CHMP peut adopter un calendrier différent pour s'adapter aux particularités d'une procédure ou à l'intérêt d'une société si nécessaire. Cependant, l'EMA ou le CHMP s'efforce de ne pas dépasser les délais prévus dans la législation.

Temps	Saisine par un pays membre de l'UE ou par la Commission Européenne	Saisine par un exploitant et/ou un titulaire de l'AMM
J 0	Notification de la procédure d'arbitrage au CHMP ou au secrétariat de l'EMA.	
		En coopération avec le(s) exploitants / titulaire(s) de l'AMM pour assurer que les documents nécessaires ont été soumis à l'EMA/CHMP.
J 1	Première réunion du CHMP suivant la notification de la procédure d'arbitrage.	
		Sous réserve que les documents nécessaires aient été soumis par le(s) exploitants / titulaire(s) de l'AMM avant le début de la procédure
	Le CHMP débat sur les questions référencées durant la séance plénière. Les pays rapporteur et co-rapporteurs sont nommés ou confirmés (si applicable). Le CHMP adopte le calendrier.	
	Le CHMP adopte la liste de questions qui sera adressée par l'agence en charge de l'évaluation aux titulaires de l'AMM.	
Arrêt d'horloge	Les détenteurs de l'AMM répondent aux questions posées par le CHMP.	

Tableau 7 : Le calendrier d'une procédure d'arbitrage selon l'article 31

Temps	Saisine par un pays membre de l'UE ou par la Commission Européenne	Saisine par un exploitant et/ou un titulaire de l'AMM
J 2 Reprise d'horloge	Lors d'une réunion du CHMP soumission des réponses (dans le respect des dates de soumission publiées) et (si applicable) la proposition en version anglaise du Résumé des Caractéristiques du Produit (RPC), la notice patient et l'étiquetage. Le CHMP adopte un calendrier pour la suite de la procédure.	
J 20	Le rapporteur et le(s) co-rapporteur(s) diffusent leurs rapports d'évaluation sur les documents soumis par le(s) exploitant(s) / titulaire(s) de l'AMM et (si applicables), les commentaires sur les propositions de RCP/notice/étiquetage.	
J25	Commentaires des membres du CHMP sur les rapports d'évaluation du rapporteur et des co-rapporteurs et sur les propositions de RCP/notice/étiquetage (si applicable).	
J 30	Discussions au CHMP : - adoption de l'avis du CHMP, ou - adoption d'une liste de questions non résolues auxquelles les réponses seront formulées par écrit ou lors d'une explication orale.	
Arrêt d'horloge	Si nécessaire pour la préparation et la soumission d'explications écrites et/ou la préparation d'explications orales.	
Reprise d'horloge	Si nécessaire, durant la réunion du CHMP, examen des explications écrites soumises (en accord avec les dates de soumissions publiées) et/ou des sessions d'explications orales.	
J 60	Adoption de l'avis du CHMP avec les annexes de l'AMM (si applicable).	

Tableau 7 : Le calendrier d'une procédure d'arbitrage selon l'article 31

Lors de l'évaluation des réponses à la liste de questions, si le CHMP estime que certains points nécessitent des clarifications, il peut adopter des listes de problèmes non résolus à traiter lors de l'explication écrite et/ou orale.

Le calendrier peut être étendu jusqu'à un total de 150 jours actifs (60 jours nominalement avec possibilité d'une extension de 90 jours supplémentaires).

Les délais impartis aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM pour répondre au CHMP sur la liste de questions et la liste des problèmes non résolus sont définis au cas par cas par le CHMP. En général, le cumul de la période de réponses à la liste de questions et à la liste des problèmes non résolus ne doit pas dépasser trois mois.

Pour des cas exceptionnels, le(s) exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM peuvent demander au CHMP de leur accorder un délai de trois mois supplémentaires pour répondre. Cette demande doit être

dûment justifiée. Lorsque plusieurs exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM sont impliqués dans une procédure d'arbitrage, en cas de demande d'extension des délais de la part d'un exploitant / titulaire d'AMM, les délais pour répondre à la liste de questions et à la liste des problèmes non résolus acceptée par le CHMP, les délais sont étendus pour l'ensemble des exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM impliqués dans cette procédure. Les autres exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM en seront avertis. En général, le CHMP peut garantir un maximum de trois mois d'extension des délais.

Le CHMP peut décider d'appliquer de très courts délais en fonction de la nature des problèmes soulevés dans la procédure d'arbitrage, ou de la nécessité d'obtenir une résolution aussi vite que possible. Sans déroger aux prévisions légales applicables, le calendrier est pour chaque cas à la discrétion du CHMP.

D Les documents soumis pour l'évaluation

Les réponses soumises par le(s) exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM doivent être numérotées selon la numérotation adoptée sur la liste de questions et sur la liste des problèmes non résolus. Les réponses doivent être présentées en deux parties :

- Partie I : elle contient une introduction, un résumé écrit des réponses à chaque question, une conclusion et une proposition de modification de l'information produit : Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) / Notice / Etiquetage, si nécessaire. Seule la version en langue anglaise de l'information produit doit être transmise lors de la soumission. Cette partie comporte également la table listant toutes les études (essais pré-cliniques, essais cliniques, études post commercialisation) référencées dans les réponses. Il s'agit d'un tableau présentant les informations sur chaque étude (indiquant si elles ont été publiées ou non et si elles ont été sponsorisées par le(s) exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM ou non). Les études publiées doivent comporter la référence à la publication. Pour les études non publiées, il doit être clairement indiqué si les résultats de ces études ne doivent pas être dévoilés au public en accord avec les « Principes à appliquer pour la suppression d'informations commerciales confidentielles pour la divulgation de documents de l'EMA ».
- Partie II : elle comporte les documents supports (protocoles, rapports d'études, documentation, plan de gestion de risque) organisés selon les thèmes suivants : qualité, données précliniques, pharmacologie clinique, efficacité et sécurité clinique et connaissances

post-commercialisation (si applicable). Lorsqu'une procédure d'arbitrage implique plusieurs produits, des questions (par exemple sur une forme pharmaceutique spécifique) peuvent ne pas être applicables à chaque produit du groupe représenté. Dans ce cas, la réponse à apporter est « non applicable » et une courte explication sur cette mention doit être indiquée. Des données publiques peuvent être soumises en support aux données propres du titulaire de l'AMM ou aux données résultant d'essais cliniques soumises en réponse à une question spécifique. En cas de regroupement, il est entendu que les réponses sont soumises par la personne contact désignée de la part de l'ensemble des exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM identifiés sur la lettre de représentation reçue au début de la procédure.

Les exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM doivent soumettre toutes les preuves disponibles pour soutenir les réponses aux questions référencées au début de la procédure. Il est laissé à la discrétion des exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM de décider de la pertinence de la documentation nécessaire pour évaluer les réponses aux questions référencées. Dans chaque cas, elle devra être accompagnée d'un rapport d'expert.

Les réponses à la liste de questions et à la liste des problèmes non résolus du CHMP doivent être envoyées, dans les délais impartis indiqués dans la lettre de couverture, aux destinataires suivants :

- L'EMA : une copie électronique de la soumission complète sur DVD ou CD-ROM et un original de la lettre de couverture signée.
- Aux rapporteur / co-rapporteurs : une copie électronique de la soumission complète sur DVD ou CD-ROM.
- Aux autres membres du CHMP, les experts cooptés et les remplaçants : une copie électronique de la soumission complète sur DVD ou CD-ROM.

Une fois ces documents soumis au CHMP, leur évaluation commence. Le décompte journalier de la procédure reprend (J 2).

Durant l'évaluation scientifique de la procédure d'arbitrage, un pré-avis détaillé de la Revue de l'Information Produit (RIP) en version anglaise sera effectué par l'EMA et une Revue Qualité des Documents (RQD) sera effectuée par les pays membres. Les commentaires sur le RIP/RQD seront envoyés aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM sous 35 jours. Lorsque la révision de la version anglaise du RIP/RQD est transmise pour adoption de l'avis, si d'éventuels commentaires sur ce document ne sont pas pris en compte, les exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM doivent en informer l'EMA et donner des justifications.

L'information produit doit comprendre les textes des RCP / Notice / Etiquetage pour tous les dosages et les formes pharmaceutiques du médicament concerné. Les traductions des versions adoptées de l'Annexe I (liste des médicaments) et Annexe III (texte des RCP / Notice / Etiquetage) dans toutes les langues de l'UE (incluant l'islandais et le norvégien) doivent être transmises électroniquement.

E L'explication orale

L'article 32 de la Directive 2001/83/CE offre l'opportunité aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM de donner des explications orales au CHMP. Le CHMP décide si les réponses aux points non résolus ont besoin d'être adressées oralement par les exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM. Les exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM seront informés au moins un mois à l'avance de la date de l'explication orale et des points qui devront être abordés. Si le CHMP n'a pas indiqué qu'une explication orale est nécessaire, les exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM peuvent, sur demande, obtenir l'opportunité de présenter une explication orale au CHMP. Cette demande doit être envoyée à l'EMA par notification écrite un mois avant la réunion du CHMP à laquelle l'opinion sur la procédure d'arbitrage sera rendue. La liste des personnes qui animeront cette explication orale doit être soumise au CHMP.

Les exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM peuvent fournir une explication orale pour leur propre entité ou pour le groupe qu'ils représentent. Si plusieurs groupes d'exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM sont impliqués dans une procédure d'arbitrage, ils sont encouragés à se regrouper pour fournir une explication orale sur les points identifiés par le CHMP. La composition du groupe doit être envoyée à l'EMA avant la réunion.

De façon à organiser l'explication orale, il est demandé aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM de prendre en considération les points suivants :

- Le nombre maximum d'orateurs autorisés à être présents dans la salle du CHMP durant l'explication orale est une délégation de onze personnes. Des participants supplémentaires appartenant au même groupe d'exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM peuvent suivre l'explication orale, sans intervenir, en tant qu'observateurs dans une salle annexe où un lien vidéo est mis en place. Une lettre identifiant les orateurs et les observateurs doit être envoyée à l'EMA en avance.
- L'ébauche du diaporama qui sera présenté lors de l'explication orale doit être envoyée à l'EMA et aux rapporteurs sept jours ouvrés avant la date de l'explication orale.

- Une version électronique du diaporama final doit être envoyée à l'EMA le jour précédent l'explication orale.
- 75 copies papier du diaporama présenté devront être fournies à l'EMA le jour de l'explication orale.

Les explications orales sont confidentielles et le(s) exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM ne seront autorisés à ne suivre que l'explication orale de leur propre groupe.

F Les conclusions de la procédure d'arbitrage

Après la phase d'évaluation réalisée durant la procédure d'arbitrage, des conclusions sont émises. Tout d'abord, le Comité Européen des Médicaments à usage Humain *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* rend son avis et ce dernier peut être revu lors d'une procédure de réexamen sur la demande des exploitants / titulaires d'AMM. Enfin, la procédure d'arbitrage sera clôturée suite à la décision de la Commission Européenne (CE).

1 L'avis du CHMP

L'avis du CHMP sur une procédure d'arbitrage recommande pour chaque AMM, soit :

- son maintien,
- sa suspension,
- sa suppression.

Afin de rendre son avis et d'établir ses recommandations, le CHMP examine les données disponibles en relation avec le sujet auquel il fait référence. Il peut prendre en compte les informations issues des données portant sur les parties qualité, pré-clinique et clinique (incluant les données des essais cliniques et celles de la pharmacovigilance) du dossier d'AMM et sur la littérature publiée. Ces données peuvent être fournies par le(s) exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM et/ou par les pays membres et l'EMA. Dans certains cas, le CHMP peut aussi consulter des experts dans des domaines spécifiques.

L'avis du CHMP sur une procédure d'arbitrage comporte les éléments suivants :

- La page de l'avis : la déclaration des bases réglementaires de la procédure d'arbitrage, les objectifs et les recommandations du CHMP.
- Annexe I : la liste des noms de marque des médicaments, des exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM, des dosages, des formes pharmaceutiques, des voies d'administration, concernés par la procédure d'arbitrage. Cette liste sera classée par pays membre incluant la Norvège et l'Islande.
- Annexe II : les conclusions scientifiques et les raisons du maintien avec modification de l'information produit, de la suspension ou de la suppression de l'AMM. Elle inclut un résumé des conclusions sur l'efficacité, la sécurité et/ou la qualité et les fondements pour les recommandations établies par le CHMP.
- Annexe III : la version anglaise de l'information produit : Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) /notice / étiquetage (si applicable).
 - Si le CHMP recommande de maintenir l'AMM ou de modifier les termes de l'AMM, une harmonisation du RCP/notice/étiquetage doit être annexée à l'avis du CHMP. Cette information produit harmonisée sera applicable à tous les produits concernés par la procédure d'arbitrage.
 - L'information produit doit être en accord avec les directives sur le résumé des caractéristiques du produit et les modèles de vérification qualité des documents. Pour les cas où certaines sections de l'information produit ne peuvent pas être harmonisées la phrase suivante doit apparaître « A compléter nationalement ».
- Annexe IV : les conditions de l'AMM (si applicable).

Les Annexes de l'avis du CHMP devront être incluses dans la décision de la Commission Européenne.

2 Les étapes clés de la phase post-avis de la procédure d'arbitrage

Le calendrier ci-après présente les étapes clés de la phase post avis du CHMP de la procédure d'arbitrage. Ces étapes seront décrites dans les paragraphes qui suivent.

Temps	Etapes
J 0	Adoption de l'avis du CHMP avec les annexes de l'AMM (si applicable).
J 5	Transmission électronique, par les exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM, des traductions des versions adoptées des Annexe I (liste des médicaments) et Annexe III (RCP / Notice / Etiquetage) dans toutes les langues de l'UE (incluant l'islandais et le norvégien) aux points contact des pays membres pour la vérification linguistique. Une copie doit être envoyée à l'EMA.
<i>J 15*</i>	<i>Notification éventuelle des exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM à l'EMA sur leur intention de demander un ré-examen.</i>
J 19	Vérification et commentaires des pays membres sur les traductions envoyées aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM.
J 22	Envoi par les titulaires d'AMM des traductions finales avec les modifications visibles et intégrant les commentaires des pays membres en version électronique à l'EMA.
J 27	Transmission par l'EMA à la Commission Européenne (CE), aux pays membres et aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM de la version finale de l'avis du CHMP et de ses annexes comprenant les versions finales de l'information produit.
J 29	Commencement de la tenue du Comité de consultation par la CE.
J 44	Transmission de l'ébauche de la décision de la CE à tous les pays membres et aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM.
Arrêt d'horloge	Envoi au CHMP des observations d'un pays membres sur de nouvelles questions importantes de nature scientifique ou technique. Renvoi de la procédure à l'EMA ou au CHMP pour des considérations supplémentaires.
J 51	Envoi des observations du CHMP à la CE. Fin de la phase de tenue du Comité.
<i>J 60*</i>	<i>Envoi à l'EMA des raisons détaillées pour le ré-examen.</i>
J 67	Adoption de la Décision finale de la Commission, adressée aux pays membres et rapportée aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM concernés.
J 97	Implémentation de la décision effective dans tous les pays membres.
<i>J 120*</i>	<i>Adoption de l'avis final du CHMP.</i>
<i>J 147*</i>	<i>Transmission de l'avis final du CHMP par l'EMA aux pays membres, à la Commission Européenne (CE) et aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM.</i>

Tableau 8 : Les étapes clés de la phase post avis du CHMP de la procédure d'arbitrage

* Les étapes indiquées en italique n'ont lieu qu'en cas de procédure de ré-examen.

3 La procédure de ré-examen

Une fois l'avis du CHMP adopté, l'EMA envoie l'avis du CHMP et le rapport d'évaluation du CHMP à tous les exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM concernés par la procédure d'arbitrage. Si les exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM ne sont pas d'accord avec l'avis du CHMP, ils ont la possibilité de demander une procédure de ré-examen.

Les exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM et le représentant du groupe peuvent notifier à l'EMA leur intention de demander un ré-examen dans un délai de 15 jours après la réception de l'avis du CHMP. Dans ce cas, les raisons détaillées pour le ré-examen doivent être envoyées à l'EMA dans les 60 jours suivant la réception de l'avis. De nouveaux rapporteurs seront désignés dans les 60 jours suivant la réception des fondements de la demande de ré-examen, si ces derniers sont pris en considération par le CHMP. Le CHMP adoptera ensuite un avis final.

L'EMA transmet aux pays membres, à la Commission Européenne (CE) et aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM concernés, l'avis final du CHMP dans les 27 jours suivant son adoption. Les annexes de l'avis, incluant l'information produit, sont envoyées dans les langues officielles de l'UE ainsi qu'en islandais et norvégien.

4 Les modifications de l'information produit

L'information produit doit comprendre les textes des RCP / Notice / Etiquetage pour tous les dosages et les formes pharmaceutiques du médicament concerné. Les traductions des versions adoptées de l'Annexe I (liste des médicaments) et Annexe III (texte des RCP / Notice / Etiquetage) dans toutes les langues de l'UE (incluant l'islandais et le norvégien) doivent être transmises électroniquement aux points contacts des pays membres⁵ pour la vérification linguistique dans un délai de 5 jours après l'adoption de l'avis et une copie doit être envoyée à l'EMA.

L'information produit dans chacune des langues doit être une traduction exacte de la version anglaise adoptée qui est annexée à l'avis du CHMP. Les pays membres devront vérifier et commenter les traductions qui seront directement envoyées par le pays membre aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM au plus tard 19 jours après l'adoption de l'avis. Les titulaires d'AMM enverront les traductions finales avec les modifications visibles et intégrant les commentaires des pays membres en version électronique à l'EMA trois jours plus tard (soit 22 jours après l'adoption de l'avis). De médiocres traductions ou de médiocres implémentations des commentaires des pays membres pourraient entraîner des retards dans la transmission de l'avis du CHMP à la CE. Suite à la réception des traductions finales des Annexes I (liste des médicaments), Annexe II (conclusions scientifiques), Annexe III (information produit) et Annexe IV (conditions) transmises par l'EMA, la CE commencera le

⁵ Les points contacts des pays membres sont les personnes référentes, en charge de l'évaluation du dossier, au niveau de l'agence nationale des médicaments, présente dans chaque pays membre l'UE.

processus de rendu de décision au 22^{ème} jour suivant l'adoption de l'avis et durant lequel se tiendra la consultation du Comité, uniquement destinée aux sujets législatifs et de santé publique.

5 La décision de la Commission Européenne

Après la soumission de l'avis final par la Commission (incluant les traductions des annexes), la CE commence la procédure de réalisation de la décision communautaire. Dans les 15 jours suivant la réception de l'avis, la CE prépare une ébauche de la décision. Cette ébauche de décision est transférée à tous les pays membres et aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM concernés. Le Comité Européen des Médicaments à usage Humain (CHMP) est ensuite consulté et autorisé au plus tard 22 jours après à envoyer ses observations écrites à la CE. Si suite à l'avis de la CE, les observations écrites d'un pays membres révèlent de nouvelles questions importantes de nature scientifique ou technique, elles doivent être adressées à l'avis du CHMP, la procédure est suspendue et renvoyée à l'EMA ou au CHMP pour des considérations supplémentaires. Cependant, la CE prend la décision finale dans les 15 jours calendaires après la fin de la phase de tenue du CHMP.

Une fois la décision de la CE adoptée, celle-ci est adressée aux pays membres et rapportée aux exploitant(s) / titulaire(s) d'AMM concernés. Les pays membres doivent garantir soit :

- le maintien,
- la suspension,
- la suppression,

de l'AMM ou des modifications de cette dernière si nécessaire pour se conformer à la décision de la CE dans les 30 jours suivant la notification. Comme la décision de la CE est adressée à tous les pays membres, elle est également transmise aux pays membres non impliqués dans la procédure d'arbitrage pour information. Les autorités nationales compétentes seront responsables de l'implémentation des décisions de la CE et des futures procédures affectant les médicaments impliqués dans la procédure d'arbitrage.

Lors de l'adoption de l'avis du CHMP, la procédure d'arbitrage sera reportée dans le communiqué de presse du CHMP et dans son rapport mensuel, publiés sur le site de l'EMA. Les substances actives concernées, le contexte et les résultats seront brièvement mentionnés. Si l'EMA considère qu'une déclaration publique spécifique et/ou qu'un document de questions/réponses est nécessaire, ce dernier peut également être publié sur la page de l'avis rendu.

Une fois que la Commission Européenne publie sa décision sur la procédure d'arbitrage, l'EMA publiera un document présentant :

- des informations sur le contexte de la procédure d'arbitrage,
- les conclusions scientifiques rendues,
- la liste des médicaments inclus dans la procédure,
- l'information produit et les éventuelles conditions apportées à l'AMM adoptées par le CHMP.

Section III : Les conclusions de la procédure d'arbitrage

Le 22 juin 2007, la Commission Européenne a déposé une saisine au CHMP en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, pour tous les produits contenant du méthylphénidate. La CE a estimé qu'il fallait évaluer la sécurité notamment au niveau des risques cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires, des troubles psychiatriques, de la carcinogénicité, des effets sur la croissance et des effets à long terme d'un traitement par méthylphénidate. (48)

La réglementation relative aux différents médicaments contenant du méthylphénidate n'est pas harmonisée entre les différents Etats membres de l'UE. Ces différences se retrouvent d'une part sur la disponibilité des médicaments et d'autre part sur les informations de ces produits.

L'harmonisation de l'information produit, entre tous les médicaments disponibles, qui présente les éléments clés de sécurité, est l'un des objectifs principaux de cette procédure d'arbitrage afin de garantir le même niveau de protection sanitaire dans tous les Etats membres où ils sont autorisés.

Le 22 janvier 2009, le CHMP a rendu son avis :

- Il n'y a pas de restriction urgente d'utilisation des médicaments contenant du méthylphénidate.
- Le rapport bénéfice/risque du méthylphénidate dans les indications autorisées reste favorable lorsqu'il est utilisé selon les indications autorisées chez les enfants à partir de 6 ans et chez les adolescents avec un TDAH et dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble.

et des recommandations ont été émises.

Tout d'abord, les recommandations concernent l'harmonisation, dans tous les pays membres de l'UE, de l'information produit des médicaments contenant du méthylphénidate. (29) En effet, tous les médicaments contenant du méthylphénidate autorisés dans l'UE devront comporter dans leur information produit des données d'une part sur la prescription des médicaments et la sélection des pré-traitements, d'autre part sur la surveillance des patients en cours de traitement chez lesquels il est nécessaire d'optimiser la sécurité d'utilisation de ces médicaments. (49) :

- Avant le traitement tous les patients doivent être dépistés pour savoir s'ils présentent d'éventuels problèmes au niveau de leur pression sanguine ou de leur fréquence cardiaque. L'historique familial d'éventuels problèmes cardio-vasculaires doit également être vérifié. Un patient présentant ce type d'affection ne doit pas être traité sans une évaluation spécialisée.
- Pendant le traitement, la pression sanguine et la fréquence cardiaque doivent être surveillées régulièrement. Tout problème apparu durant le traitement doit être immédiatement investigué.
- Il y a un manque d'information sur les effets à long terme du méthylphénidate. Pour les patients traités par méthylphénidate depuis plus de dix ans, les médecins doivent interrompre le traitement au moins une fois par an pour déterminer si la poursuite du traitement par méthylphénidate est nécessaire.
- L'utilisation du méthylphénidate peut déclencher ou aggraver des troubles psychiatriques tels que dépression, idées suicidaires, agressivité, psychose et manie. Tous les patients doivent être attentivement évalués pour ces troubles avant le traitement et doivent être surveillés régulièrement pour symptômes psychiatriques durant le traitement.
- La taille et le poids des patients traités par méthylphénidate doivent être surveillés durant le traitement.

Ces éléments sont présentés dans l'**Annexe 5** adoptée par la Commission Européenne puis publiée sur le site de l'EMA le 14 juillet 2009. Les informations à intégrer concernent toute la partie 4 « Données cliniques » et la section 5.3 « Données de sécurité pré-clinique ».

Ensuite, des données supplémentaires sont attendues au niveau des effets à long terme chez l'enfant et les jeunes adultes (50). Des recherches seront donc à mener sur les points suivants :

- Conception d'outils appropriés pour étudier les effets sur le développement,
- Etude des effets à long terme sur le développement comprenant les effets sur la croissance,
- Etude des effets neurologiques à long terme comprenant ceux sur la fonction cognitive,

- Etude des conséquences psychiatriques à long terme comprenant les troubles de l'humeur, les troubles agressifs et psychotiques,
- Etude des effets à long terme sur le développement sexuel et la fertilité,
- Les effets cardio-vasculaires chez l'adulte prenant actuellement du méthylphénidate ou qui en a pris durant son enfance.

Le Comité a également recommandé que les informations des études en cours sur la sécurité des médicaments soient évaluées dès qu'elles seront disponibles.

Enfin, le CHMP a préconisé la mise en place d'un plan européen de gestion des risques (PGR) commun à l'ensemble des spécialités contenant du méthylphénidate pour surveiller ces médicaments et réduire autant que possible les risques de leur utilisation à long terme. Ce plan doit inclure du matériel d'éducation pour les médecins prescripteurs. (49)

Section IV : Le Plan de Gestion des Risques (PGR)

Un plan de gestion des risques répond aux objectifs suivants :

- Mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament,
- Compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché,
- Surveiller les conditions réelles d'utilisation.

Dans l'Union Européenne, toute autorité nationale compétente sur la régulation des médicaments *National Competent Authority (NCA)* peut demander un plan de gestion des risques, ou sa mise à jour, dès lors qu'une préoccupation sur l'équilibre du rapport bénéfice/risque d'un médicament est soulevée. Les PGR sont constamment modifiés et mis à jour tout au long de la durée de vie du médicament lorsque de nouvelles informations deviennent disponibles. De plus, la soumission d'un système de gestion des risques est obligatoire pour toutes les nouvelles demandes y compris pour les génériques depuis le 21 juillet 2012 pour les demandes d'AMM par procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) et par procédure décentralisée (DCP) et depuis le 9 novembre 2012 pour les demandes d'AMM par procédure nationale *National Procedure (NP)*. Les entreprises doivent soumettre des PGR dès lors que le système de gestion des risques est modifié notamment par de nouvelles informations qui pourraient mener à un changement du profil bénéfice/risque du

médicament ou lorsque des évènements majeurs de pharmacovigilance ou minimisation des risques sont recherchés. (51)

Les PGR sont des dossiers, rédigés par les titulaires des AMM, présentant des informations sur :

- le profil d'innocuité d'un médicament,
- les actions à mettre en place pour éviter ou minimiser les risques chez les patients,
- les plans d'étude et les autres mesures visant à obtenir plus de connaissances sur l'innocuité et l'efficacité d'un médicament,
- les facteurs de risques de développer des effets secondaires,
- l'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques.

Le format de présentation des PGR est décrit dans le règlement d'exécution UE n°520/2012 du 19 juin 2012 de la Commission Européenne et les Bonnes Pratiques européennes de Pharmacovigilance module V, *Good Vigilance Practices (GVP)*. Ces dossiers sont évalués par les autorités compétentes avant d'être diffusés au public. En effet, l'EMA publie les résumés des PGR dans un objectif de transparence et afin d'améliorer l'accès du public aux informations pertinentes sur les médicaments. (52)

Un PGR implique, lorsque nécessaire, des mesures complémentaires comme (53) :

- une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence dans le PGR,
- des études de sécurité d'emploi post-autorisation de mise sur le marché et/ou des études d'utilisation,
- des mesures de minimisation du risque (documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients).

La procédure d'arbitrage selon l'article 31, portant sur tous les médicaments contenant du méthylphénidate a abouti à un plan de gestion des risques afin de surveiller ces produits et leur utilisation mais également de collecter des données sur leur utilisation, et de mettre en place les mesures nécessaires qui permettront d'apporter une prise en charge adaptée aux patients présentant un TDAH. Le contenu du PGR sera détaillé dans le chapitre suivant⁶ avec toutes les autres actions mises en place pour améliorer la prise en charge du TDAH.

⁶ Chapitre II – Section III – A La réalisation d'études

Chapitre II : Les actions réglementaires menées en France pour améliorer la prise en charge du TDAH

En raison du profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate, de la population pédiatrique à laquelle il s'adresse et du risque de mésusage, des mesures particulières de surveillance et de minimisation des risques (suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, analyses des données de vente, conditions particulières de prescription et de délivrance, plan de gestion des risques) ont été mises en place pour ce médicament au niveau national et au niveau européen. (54)

Section I : Le rapport de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a instauré depuis 2006 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance des spécialités contenant du méthylphénidate. (34)

A L'actualisation des données 2006 – 2011 du Centre d'Evaluation et d'Information de Pharmacovigilance d'Ile de France

Une enquête conduite en 2006 sur la période 2000 – 2006 avait montré l'existence d'un usage détourné de la RITALINE®. Ce détournement concernait principalement les sujets traités et leurs proches, le plus souvent des adultes, mais également des sujets ayant un profil addictif. De même, cette enquête avait mis en évidence des dysfonctionnements au niveau de la prescription et de la délivrance des médicaments contenant du méthylphénidate (prescription hors AMM et non respect des conditions de prescription et de délivrance). La Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) avait alors proposé l'envoi d'une note d'information à destination des professionnels de santé, leur rappelant les bonnes pratiques de prescription et de délivrance, et émis les recommandations suivantes :

- Ajout de la mention du potentiel d'abus et de dépendance au méthylphénidate dans la rubrique « effets indésirables » et uniformisation des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de toutes les spécialités de cette molécule,
- Suppression de la mention « des données cliniques suggèrent que les enfants traités par RITALINE® ne sont pas plus à risque de dépendance aux drogues que les adolescents ou les adultes. ».

Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) mis en place suite à la procédure d'arbitrage déclenchée par la Commission Européenne et face aux nouveaux cas d'abus, mésusage, et détournement notifiés en France, notamment dans la région Provence Alpes Côte d'Azur (PACA) et la Corse, une réactualisation de l'évaluation du potentiel d'abus, de dépendance et de mésusage du méthylphénidate est présentée à la Commission Européenne. Elle repose sur les données cliniques collectées par les Centres d'Evaluation et d'Information de Pharmacovigilance (CEIP), sur les données bibliographiques, sur l'analyse par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et sur les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance Maladie.

La mise à jour de l'enquête montre que le problème du détournement du méthylphénidate a considérablement progressé et que son usage est banalisé, aussi bien par les prescripteurs que par les jeunes en milieu scolaire. On observe majoritairement chez des adultes de sexe masculin, un usage par voie détournée (intra-veineuse, sous-cutanée ou nasale) pour des indications hors AMM. L'utilisation du produit peut également être détournée par des patients qui ont pu obtenir dans le même intervalle de temps des ordonnances par plusieurs médecins prescrivant le même médicament. Il paraît nécessaire de diffuser une note d'information aux professionnels de santé.

B Les données de détournement et des pratiques d'injection en région PACA – Corse : enquête du Centre d'Evaluation et d'Information de Pharmacovigilance de Marseille

L'analyse des données de remboursement de l'Assurance Maladie a mis en évidence pour les régions PACA et Corse une augmentation de la proportion de sujets ayant un comportement « déviant » :

- Nombre important de médecins différents consultés, par un même patient, pour la prescription de méthylphénidate,
- Nombre important de pharmacies différentes visitées, par un même patient, pour la délivrance de méthylphénidate,
- Nombre total élevé de délivrances de méthylphénidate,

- Nombre total élevé de « *Defined Daily Dose* » (DDD) délivrées, les posologies journalières prescrites puis délivrées sont élevées par rapport à celles présentées dans le RCP.

Cette étude a pour objectifs de décrire l'importance du comportement déviant (en nombre et répartition géographique), les modalités de consommation des sujets, les effets recherchés et les conséquences liées à cette consommation. Elle présente trois parties :

- La première sanitaire, d'une part sur les pharmaciens d'officine pour évaluer le respect des conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate et savoir s'ils ont connaissance de la problématique d'abus de ce produit, et d'autre part sur les structures impliquées dans le champ des addictions des régions PACA et Corse pour savoir si chacune de ces structures a été concernée par cette problématique d'abus/mésusage de méthylphénidate en 2010 et dans quelles mesures (nombre de sujets, depuis quand, motifs de consommation et problèmes liés à cette consommation).
- La seconde sur les patients qui fréquentent les structures impliquées dans le champ des addictions, destinée à recueillir des données concernant le profil du sujet, ses antécédents, les modalités et motifs de consommation et les conséquences cliniques liées à cette consommation.
- La troisième sur la pharmacoépidémiologie, à partir des bases de données de l'Assurance Maladie des régions PACA et Corse. Ce travail est destiné à classer les sujets en différents groupes en fonction de caractéristiques chiffrées sur leur traitement par méthylphénidate (nombre de médecins différents consultés pour la prescription, nombre de pharmacies différentes rencontrées pour la délivrance et nombre total de DDD délivrées). Ce qui permet de définir un profil de sujets au comportement déviant et d'observer son évolution au fil des années.

La conduite de cette étude a apporté des informations sur :

- Les caractéristiques des patients concernés : consommateurs de stimulants, anciens toxicomanes, sujets précaires et peu de sujets ayant des antécédents de TDAH ;
- Les modalités de consommation : consommation occasionnelle ou régulière, utilisation de la voie intraveineuse, plusieurs prises par jour ;
- Les modes d'obtention : prescription, docteur shopping et deal ;
- Les effets recherchés : effet stimulant, mieux-être, euphorie, augmentation de la vigilance ;

- Les problèmes liés à la consommation : risques sanitaires, état psychologique, problème de la descente⁷, prise de produit pour gérer la descente⁷.

Après analyse de ces données, les conclusions suivantes ont été établies :

- La nécessité d'informer l'ensemble des professionnels de santé sur l'existence de l'abus de méthylphénidate et les risques associés.
- La nécessité de rappeler les conditions de prescription et de délivrance d'abord au niveau régional puis au niveau national.

C Conclusion

Les résultats des enquêtes analysés par la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) ont permis de mettre en évidence :

- Une augmentation du nombre des cas d'usage détourné entre 2000 – 2006 et 2006 – 2011 et une augmentation des doses utilisées.
- Un usage détourné, retrouvé d'une part dans une population de plus en plus jeune, notamment les étudiants dans un but de performance intellectuelle ; d'autre part utilisé dans un but à visée amaigrissante.
- Un détournement de la voie d'administration : « sniff » et injection retrouvés avec toutes les spécialités, mais plus particulièrement celles présentant une forme à libération immédiate.
- Des problèmes de violence lors de la descente⁷ dans la prise en charge des toxicomanes ainsi qu'un syndrome d'épuisement.
- De nombreuses prescriptions de méthylphénidate hors des indications de l'AMM.

La CNSP a rendu l'avis suivant :

- Devant un risque important d'abus et de dépendance et d'une dérive des prescriptions et des délivrances, la CNSP est favorable à la diffusion d'une mise au point sur la prescription et la délivrance des médicaments à base de méthylphénidate. L'information sur ces dérives sera relayée aux professionnels de santé de la façon suivante : l'AFSSAPS devra la communiquer à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et au Conseil National de l'Ordre des Médecins qui

⁷ La descente est la phase du cycle qui, pour le toxicomane, succède presque immédiatement à la sensation de plaisir (le flash) et qui aboutit à une phase dépressive. Dictionnaire Larousse

la relayeront au niveau régional. Une communication vers les Agences Régionales de Santé (ARS) devra également être mise en œuvre.

- De plus, la CNSP souhaite que la Commission de la publicité soit sensibilisée aux risques liés au méthylphénidate, en particulier pour être attentive aux messages destinés aux professionnels de santé et au grand public.

Section II : Le rapport de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Suite à l'arbitrage européen, un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) rapporteur, celui de Reims Champagne – Ardenne, a été désigné pour analyser les données disponibles de sécurité d'emploi du méthylphénidate :

- Cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance,
- Données nationales et internationales fournies par les laboratoires commercialisant le méthylphénidate sur la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2010,
- Rapports périodiques de pharmacovigilance disponibles sur la période du 11 août 2008 au 31 octobre 2010,
- Plan de gestion des risques européen et rapports de l'EMA,
- Données de ventes du Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS) de 2005 à 2010 du méthylphénidate,
- Données de remboursement et de prescription.

Le CRPV rapporteur a conclu qu'il ne disposait pas à ce jour d'étude à long terme sur les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate. Le risque cardiovasculaire à long terme, le retentissement sur la taille finale, les risques cérébrovasculaires à long terme, le risque suicidaire, le risque de mort subite font toujours l'objet de débats.

Les détournements observés sont principalement réalisés dans le but de diminuer la sensation de fatigue, d'améliorer les capacités attentionnelles ou de substituer la cocaïne par voie intranasale ou intraveineuse.

Le CRPV de Reims Champagne – Ardenne a rappelé la nécessité de mettre en place un suivi prospectif des enfants traités par méthylphénidate, voire un plan de gestion des risques national. La poursuite du suivi de pharmacovigilance national, la mise en place d'études prospectives, l'émission

de recommandations du bon usage des traitements du TDAH apparaissent, pour le rapporteur, nécessaires à la surveillance de cette molécule :

- Aux effets indésirables à long terme non précisés,
- A l'indication particulière dans le cadre d'un trouble dont les critères diagnostiques sont basés sur deux classifications différentes (DSM-5 et CIM-10) et dont la population cible n'est pas encore bien précisée.

Suite aux propositions du CRPV rapporteur, la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) a émis les conclusions suivantes :

- Poursuite du suivi national du méthylphénidate,
- Diffusion par les laboratoires d'une information approuvée par l'AFSSAPS à destination des familles et des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) afin de rappeler les conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation du méthylphénidate, ainsi que les effets indésirables et les recommandations de surveillance de ses effets indésirables,
- Etude par l'AFSSAPS des modalités disponibles en France pour renforcer le respect des conditions de prescription et de délivrance (Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, Conseil de l'Ordre des Médecins, sociétés savantes, ARS, ...) et la nécessité d'attirer l'attention de la Caisse d'Assurance Maladie, afin qu'elle mette en place un suivi des dérives d'utilisation du méthylphénidate,
- Requête auprès des laboratoires, dans le cadre du suivi national, pour fournir des données pharmacologiques, notamment sur l'affinité du méthylphénidate pour certains récepteurs et en particulier sur le récepteur 5HT2B, en raison d'un risque cardiovasculaire potentiel,
- Soutien à la demande européenne d'une étude pour évaluer les effets à long terme du méthylphénidate, en complément des études déjà menées dans le cadre du PGR européen,

qui ont été présentées au Comité Technique de Pharmacovigilance et à la CNPV.

Section III : Les actions mises en place

Le PGR européen est essentiellement basé sur des études (une étude d'utilisation et des études sur la sécurité d'emploi du méthylphénidate à long terme) ainsi que sur des mesures d'information des prescripteurs (site internet). Le plan de minimisation des risques mis en place au niveau national

visait d'une part les professionnels de santé (via la DHCP) ainsi que les patients et leur entourage (via la brochure d'information qui leur est destinée). (54)

A La réalisation d'études

Le PGR européen inclut (55) (56) :

- Des études européennes d'utilisation du médicament comprenant l'évaluation d'une utilisation hors AMM/abus. Les données d'utilisation sont issues de la base de données *IMS Disease Analyser* et transmises annuellement par les laboratoires à l'EMA.
- Une étude pharmaco-épidémiologique de la FDA, transmise par les laboratoires à l'EMA, visant à étudier les effets cardiovasculaires à long terme. Il s'agit de l'analyse de l'étude *ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults* FDA/AHRQ/Vanderbilt University de Cooper WO et al. publiée en 2011 dans le NEJM. L'objectif était de comparer la survenue d'événements cardiovasculaires graves (arrêts cardiaques et ischémies myocardiques) chez des patients traités actuellement ou par le passé par psychostimulants, par rapport à une population n'ayant jamais reçu de psychostimulants. Au total, 1 200 438 enfants et jeunes adultes de 2 à 24 ans ont été inclus. L'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires dans la population traitée par méthylphénidate par rapport à la population jamais traitée.
- Deux études de suivi à long-terme, l'une sur la croissance et le développement, l'autre sur la maturation sexuelle sont en cours.
- Une méta-analyse d'évaluation des risques suicidaires associés à l'utilisation du méthylphénidate a été transmise à l'EMA en décembre 2011. L'analyse des résultats est en cours.
- Deux études de cytogénétique, dont les résultats ont été transmis à l'EMA. L'analyse de ces derniers par l'agence de réglementation des médicaments et des produits de santé du Royaume-Uni, la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)* a permis de statuer que la recommandation sur le risque carcinogène reste mentionnée comme risque potentiel dans le plan de gestion des risques et que le risque carcinogène soit suivi dans le cadre de la pharmacovigilance.

Selon le CRPV rapporteur, le PGR devrait être renforcé sur le plan national, le programme d'information et de formation proposé dans le PGR européen étant insuffisant, et l'étude

d'utilisation européenne comprenant pour la France une extrapolation faite à partir d'un échantillon trop faible de prescriptions.

En 2011, un état des lieux des données d'utilisation, de pharmacovigilance et de pharmacodépendance a conduit à maintenir la surveillance des effets du méthylphénidate notamment à long terme et des risques d'abus, de dépendance et de mésusage.

B Les documents de minimisation du risque

Les documents de minimisation du risque dans le cadre des Plans de Gestion des Risques (PGR) doivent être validés par l'ANSM avant leur diffusion et donc soumis préalablement à l'agence dans un délai raisonnable et suffisant de deux mois minimum. L'entreprise doit adresser le projet de plan de minimisation, sous format papier et en version électronique à l'ANSM. La demande doit comporter les éléments suivants :

- Une lettre de demande devant notamment indiquer :
 - o le contexte de la demande (commercialisation, mise à jour du PGR, mesures de suivi),
 - o les modalités de diffusions envisagées avec le calendrier, la population cible, et le mode de distribution,
 - o Toute information utile concernant l'élaboration du document (par exemple : traduction d'un document européen validé par le CHMP ou proposé par la maison mère ; relectures par un groupe d'experts, une société savante ou une association de patients).

- Les projets de documents ou outils de minimisation :
 - o Les documents doivent être soumis au format maqueté (pdf) pour pouvoir s'assurer de leur bonne lisibilité et de la pertinence des visuels présentés. Les documents de minimisation du risque doivent être clairement distincts des documents promotionnels. Leurs maquettes respectives doivent donc être sensiblement différentes et les documents de minimisation doivent comporter une mention spécifiant qu'ils s'inscrivent dans le cadre d'un PGR. La présentation des documents de minimisation doit être sobre et rester suffisamment attractive et lisible pour les destinataires.

- Les documents doivent également être soumis dans un format texte modifiable (Word) pour faciliter la relecture et le suivi des corrections.
 - Les documents visuels doivent être soumis en CD-Rom ou DVD accompagnés d'un texte dactylographié indiquant le scénario, décrivant ou représentant l'image et transcrivant l'audio.
 - Les documents déjà validés par d'autres agences européennes (notamment Royaume-Uni ou Allemagne) si tel était le cas, à titre informatif.
- Les référentiels en vigueur : annexe I à III de l'AMM, dernière version du PGR ainsi que les références bibliographiques mentionnées dans les documents.

En cas de non recevabilité du document, l'ANSM demandera à l'entreprise de soumettre de nouveaux projets de documents.

A l'issue de la procédure d'évaluation, l'ANSM adresse ses commentaires à l'entreprise sur les corrections à apporter aux documents et les modalités de diffusion qui doivent être mises en place. Les documents finalisés doivent être envoyés à l'ANSM en trois exemplaires papiers et en version électronique pour archivage, avant d'être adressés à leurs destinataires.

Suite à une variation majeure de l'AMM (impactant les éléments clés du Plan de Minimisation des Risques) ou à une mise à jour du PGR, l'actualisation des documents de minimisation suit le même circuit de validation. Le laboratoire devra préciser les modalités de diffusion envisagées (notamment le renvoi systématique ou non à la cible de destinataires initiaux), justifiées en fonction de l'importance de la mise à jour. La demande de variation doit être soumise sous forme de texte Word avec corrections apparentes (et justification de la modification, par exemple en indiquant en commentaire la référence à la procédure de variation).

- Les modifications importantes du document (paragraphe ajoutés, déplacés, ou nombreuses reformulations) seront préférablement soumises sous forme de tableau à trois colonnes (texte de base, texte modifié et justification de la modification).
- Les modifications de format, maquettes ou faisant suite à une variation mineure de l'AMM (par exemple modification d'une section du RCP n'impactant pas le corps du texte du document) seront à adresser uniquement pour information.

Dans le cadre du Plan de Gestion de Risques européen concernant le méthylphénidate et selon les demandes spécifiques de l'ANSM, trois types de documents de minimisation de risques ont été évalués par cette dernière avant d'être mis en place.

1 Site internet

Dans le cadre de ce PGR, conformément à la demande émise par la Commission Européenne, des sites internet à l'usage des professionnels de santé, ont été développés par les différents laboratoires commercialisant des médicaments contenant du méthylphénidate pour aider à la prescription et à la surveillance de ce traitement. Il s'agit du seul outil éducatif qui a été mis en place au niveau européen.

Par exemple, le site du CONCERTA® est accessible à tous (57), il permet ainsi d'apporter à tout public des informations sur la pathologie, le traitement et de répondre à des questions fréquemment posées. Un site réservé aux médecins prescripteurs, avec des accès encadrés, leur propose notamment des outils d'aide à l'évaluation (sous forme de liste de questions) et au suivi (sous forme de liste de vérification) des patients.

2 Lettre à destination des professionnels de santé

Les communications directes adressées aux professionnels de santé *Direct HealthCare Professional communications (DHCP)* sont un moyen de communication dans lequel d'importantes informations concernant la sécurité sont transmises directement et personnellement à chaque professionnel de santé, par un détenteur d'AMM ou une autorité compétente, pour les informer de la nécessité de réaliser certaines actions ou d'adapter leur pratique au sujet d'un médicament. Il ne s'agit pas de réponses à des requêtes émanant de professionnels de santé, ni de matériel d'éducation de minimisation des risques liés aux activités de routine. (58)

La préparation des DHCP implique une coopération entre les détenteurs d'AMM et l'autorité compétente. En effet, les détenteurs d'AMM doivent obtenir l'autorisation de l'autorité nationale compétente ou de l'EMA concernant le contenu de la DHCP et du plan de communication (comprenant les destinataires visés et le planning de diffusion) avant de la diffuser. Ces derniers doivent suivre les modèles et les indications appropriées fournis par l'EMA pour réaliser leur DHCP.

Lorsqu'il y a plusieurs détenteurs d'AMM concernant une même substance active pour laquelle une DHCP doit être délivrée, un unique message cohérent doit normalement être diffusé. Dès que possible, il est conseillé que les organisations de professionnels de santé ou les sociétés savantes soient impliquées de façon adaptée durant la préparation des DHCP afin de s'assurer que les informations délivrées soient utiles et adaptées aux destinataires ciblés.

Une DHCP peut être diffusée, lorsqu'une action immédiate doit être mise en place ou que le changement d'une pratique actuelle en rapport avec un médicament est nécessaire, dans les situations suivantes :

- Suspension, retrait ou suppression d'une AMM pour des raisons de sécurité ;
- Changement important de l'utilisation d'un médicament lié à une restriction d'indication, une nouvelle contre-indication, ou un changement de dose recommandée pour des raisons de sécurité ;
- Limitation de la disponibilité ou interruption d'un médicament avec des effets potentiellement préjudiciables pour la santé du patient.

D'autres situations de diffusion de DHCP doivent être envisagées :

- Nouvelles contre-indications ou mises en garde majeures dans l'information produit,
- Nouvelles données identifiant un risque précédemment inconnu ou un changement dans la fréquence ou la gravité d'un risque connu,
- Information démontrée concernant un médicament indiquant qu'il n'est pas efficace comme précédemment envisagé,
- Nouvelles recommandations pour prévenir ou traiter des effets indésirables ou éviter le mésusage ou des erreurs médicamenteuses,
- Evaluation en cours d'un risque potentiel important, pour lequel les données disponibles à l'instant présent sont insuffisantes pour mettre en place des actions réglementaires (dans ce cas, la DHCP doit encourager le suivi rapproché de la sécurité concernant une pratique clinique et encourager les rapports de cas et la possibilité de soumettre des informations afin de minimiser le risque potentiel).

Une autorité compétente peut diffuser ou demander aux détenteurs d'AMM de diffuser une DHCP dans les situations où l'autorité compétente considère que c'est nécessaire pour assurer l'utilisation continue d'un médicament en sécurité et de manière efficace. De plus, une DHCP peut être diffusée de la propre initiative des détenteurs d'AMM.

Les rôles et les responsabilités des autorités compétentes dans un Etat membre, de l'EMA et des titulaires d'AMM, dans la préparation et le traitement des DHCP, dépendent de la voie d'autorisation du médicament concerné :

- Pour les produits autorisés par Procédure Centralisée (PC) et les produits sujets à un arbitrage européen pour des raisons de sécurité, les détenteurs de l'AMM doivent soumettre

une ébauche de DHCP et le plan de communication (incluant les destinataires visés et le planning de diffusion de la DHCP) à l'EMA, qui devra coordonner le processus de revue par ses comités scientifiques (implication du PRAC et finalisation par le CHMP ou le CMDh). Les parties des DHCP relatives aux questions de sécurité seront relues et discutées par le PRAC. L'EMA peut demander conseil au PRAC sur les problèmes liés à d'autres communications de sécurité.

- Pour les produits autorisés par Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP) ou par Procédure DéCentralisée (DCP), les détenteurs d'AMM doivent soumettre une ébauche de DHCP et le plan de communication au pays membre de référence, qui devra coordonner le processus avec les détenteurs d'AMM, et tiendront les pays membres concernés informés des actions proposées.
- Pour les produits autorisés nationalement, les détenteurs de l'AMM doivent soumettre une ébauche de DHCP et le plan de communication aux autorités compétentes des pays membres où les produits sont autorisés.

Les détenteurs d'AMM doivent prévoir au minimum deux jours ouvrés pour les commentaires. Ce délai pourra être augmenté si nécessaire. Le planning sera adapté à l'urgence de la situation.

Une fois que le contenu de la DHCP et du plan de communication des détenteurs d'AMM sont approuvés par l'autorité nationale compétente ou l'EMA, l'autorité nationale compétente ou l'EMA peut échanger la version finale de la DHCP et le plan de communication en utilisant le système de notification rapide (si la substance active concernée est utilisée dans plusieurs pays membres) et l'EMA devra coordonner toute annonce ultérieure de sécurité.

Au cas où une autorité hors UE demanderait la diffusion d'une DHCP sur son territoire pour un produit également commercialisé dans l'UE, les détenteurs d'AMM doivent le notifier aux autorités compétentes concernées de l'UE.

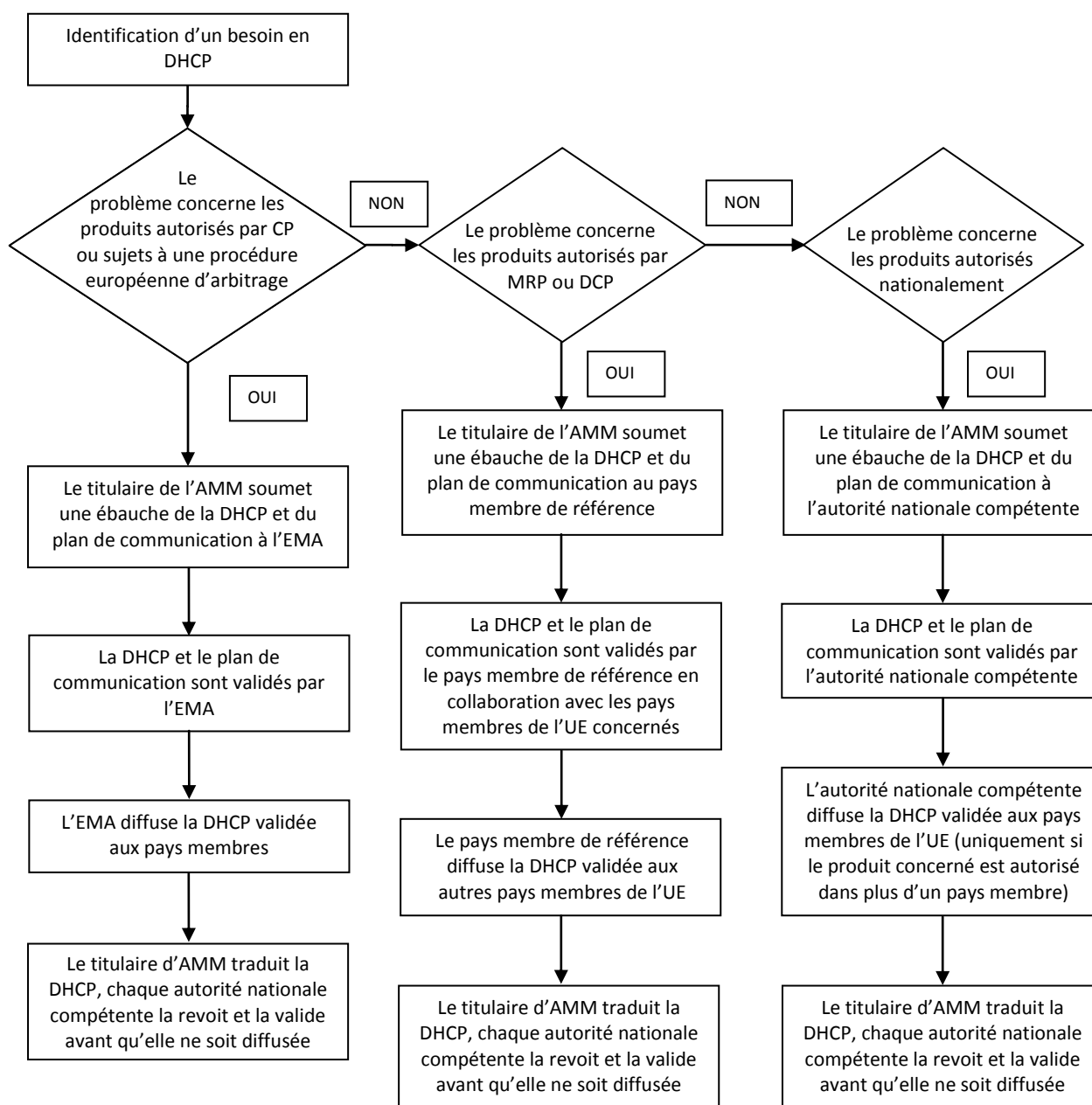


Figure 10 : Le processus de réalisation des Communications Directes adressées aux Professionnels de Santé

La langue utilisée pour préparer les DHCP sera normalement l'anglais pour :

- les produits autorisés par Procédure Centralisée (CP),
- les produits sujets à une procédure européenne d'arbitrage pour des raisons de sécurité,

- les produits autorisés par Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP), dans la majorité des cas,
- les produits autorisés par Procédure DéCentralisée (DCP), dans la majorité des cas.

Une fois le texte de la DHCP approuvé, les détenteurs d'AMM devront préparer les traductions dans les langues officielles des pays membres, comme spécifié par les pays membres où la DHCP doit être diffusée. Les ébauches des traductions doivent être soumises aux pays membres pour une revue linguistique du texte dans un délai raisonnable (pas plus de deux jours ouvrés).

Pour les produits autorisés par procédure centralisée et les produits sujets à une procédure d'arbitrage européenne pour des raisons de sécurité, les détenteurs d'AMM doivent fournir à l'EMA la compilation complète des versions finales dans toutes les langues officielles de l'UE ainsi que tout document supplémentaire lié aux documents de communication.

Les autorités compétentes doivent publier la version finale de la DHCP. Le délai de publication doit être aligné sur celui de la diffusion des DHCP dans les pays membres. Les autorités compétentes doivent également diffuser une annonce de sécurité additionnelle, et diffuser la DHCP aux organisations de professionnels de santé concernées.(54)

Afin de compléter le programme d'information prévu par le PGR européen, à la demande de l'ANSM, les laboratoires commercialisant les médicaments contenant du méthylphénidate ont diffusé en septembre 2012 une lettre d'information à destination des professionnels de santé **[Annexe 6]** (prescripteurs et pharmaciens). L'objectif de cette communication est de rappeler :

- les conditions de prescription et de délivrance particulières de ce stupéfiant,
- les recommandations pour instaurer un traitement par méthylphénidate,
- les effets indésirables éventuels les plus fréquents et les plus graves pouvant survenir avec ces médicaments (neuropsychiatriques, cardiovasculaires, cérébro-vasculaires, retard de croissance staturo-pondéral),
- le suivi particulier qu'il faut adopter en conséquence (tension artérielle, fréquence cardiaque, taille, poids, humeur, comportement),
- les risques de mésusage et de dépendance nécessitant également une surveillance particulière,
- le respect des conditions d'utilisation.

3 Brochure d'information à destination des patients et de leur entourage

A la demande de l'ANSM, un feuillet d'information à destination des patients et de leur famille a été élaboré par les laboratoires commercialisant les médicaments contenant le méthylphénidate. J'ai proposé la première version de ce feuillet, dans le cadre de mes activités au sein du service des Affaires Réglementaires de JANSSEN, aux confrères de NOVARTIS et de SHIRE. Après plusieurs échanges entre laboratoires puis validation par l'ANSM qui était également en lien avec l'association de patients HyperSuper – TDAH France, la brochure intitulée *Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate* [Annexe 7] a été publiée sur le site de l'ANSM. Elle est remise par les prescripteurs, aux patients et/ou à leur famille débutant le traitement par méthylphénidate. Elle a pour objectifs de rappeler les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate, les modalités de surveillance du traitement ainsi que les règles de bonne utilisation. Ce document a été publié le 17 juillet 2013 sur le site de l'ANSM. (54)

Ce type de communication est tout à fait nouveau en France, il s'agit du deuxième document d'information à remettre au patient avant d'initier un traitement mis à disposition des médecins prescripteurs. Le premier concernait les traitements par isotrétinoïne orale des acnés sévères qui résistent aux traitements classiques, il avait été publié le 9 juillet 2012 sur le site de l'ANSM.

C Bilan sur les actions mises en place

Différents indicateurs sont suivis pour évaluer l'impact des mesures de minimisation du risque, il s'agit de l'évolution :

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

Les mesures de minimisation des risques ont permis de limiter les dérives d'utilisation et aucun nouveau risque n'a été identifié.

En raison du profil de sécurité d'emploi du méthylphénidate, de la population pédiatrique à laquelle il s'adresse et du risque de mésusage, l'ANSM poursuit le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, ainsi que la sensibilisation des professionnels de santé, des patients et de leur famille sur les précautions d'emploi du méthylphénidate.

Le méthylphénidate n'était plus indiqué sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée publiée par l'EMA pour la première fois le 24 avril 2013 et il n'a pas été ajouté depuis. Les médicaments contenant ce principe actif restent cependant sous surveillance pour le moment.

Section IV : Conclusion sur les actions réglementaires menées en France pour améliorer la prise en charge du TDAH

Tout d'abord, les données de suivi montrent que ces mesures ont permis de limiter les dérives d'utilisation et de confirmer la balance bénéfique/risque positive du méthylphénidate lorsqu'il est utilisé sur la base d'un diagnostic bien établi et dans le respect des conditions d'utilisation définies par les AMM.

Ensuite, les données sur la sécurité d'emploi à long terme du méthylphénidate sont encore limitées. Des études sont en cours dans le cadre du plan européen de gestion des risques.

Enfin, des outils ont été mis en place, d'une part pour aider les médecins dans le suivi de leurs patients (DHCP, check listes disponibles sur les sites internet dédiés au méthylphénidate), et d'autre part pour mieux accompagner ces derniers et leur famille dans le traitement (brochure d'information patient) afin qu'ils puissent mieux l'appivoiser et soient entourés et suivis de la façon la plus appropriée possible.

Conclusion

Le TDAH est caractérisé par une déficience des processus d'autocontrôle qui permettent une adaptation optimale du comportement de l'individu à son environnement. Ce problème survient suite à un déficit en neurotransmetteurs au niveau central dans les systèmes noradrénergique et dopaminergique. De plus, l'environnement psychosocial est un facteur favorisant, ou précipitant, ou modifiant l'évolution naturelle du trouble.

La prise en charge du TDAH est donc double : traitement psycho-éducatif seul dans un premier temps qui sera ensuite accompagné d'un traitement médicamenteux spécifique (méthylphénidate, voire atomoxétine) si les premières mesures ne se sont pas avérées suffisantes et que le patient est éligible à cette thérapie.

L'arrivée des formes de méthylphénidate à libération prolongée a permis de simplifier le schéma posologique en passant de deux, voire trois prises par jour, à une prise quotidienne le matin. Cette amélioration qui répondait à un réel besoin a été suivie d'une augmentation importante des ventes du médicament. Mais la communication effectuée autour du TDAH et de sa prise en charge par méthylphénidate n'a pas toujours été suffisamment claire ou bien comprise. Une augmentation brusque de la survenue des effets indésirables liés au produit a alerté les agences de régulation des médicaments et les a conduites à prendre les mesures nécessaires pour stopper ces dérives.

Une procédure d'arbitrage a été mise en place au niveau européen. Elle a permis :

- l'harmonisation de l'information produit pour optimiser la sécurité d'utilisation du médicament,
- la conduite d'études notamment pour mieux connaître les effets indésirables à long terme,
- la mise en place d'un plan de gestion des risques devant inclure du matériel d'éducation pour les prescripteurs.

De plus, en France, une communication adaptée et encadrée directement adressée aux professionnels de santé a été diffusée pour mieux les informer sur le TDAH et sa prise en charge par méthylphénidate. Ensuite, une brochure d'information patient a été diffusée auprès des médecins pouvant initier un traitement par méthylphénidate afin qu'ils puissent le remettre aux familles pour

lesquelles ce médicament est envisagé pour leur enfant. Ce document a pour objectif de servir de support pour échanger sur la thérapie envisagée, mais également être source d'information pour l'entourage de l'hyperactif afin de mieux l'accompagner dans son traitement.

Les mesures mises en place ont été bénéfiques car le méthylphénidate n'a pas été intégré à la liste des médicaments sous surveillance renforcée, mais il fait toujours l'objet d'études afin d'obtenir des données sur son utilisation à long terme.

Nous pouvons donc conclure que les différentes actions mises en place en Europe et notamment en France sont à la hauteur des enjeux du TDAH au niveau :

- Des hyperactifs et de leurs familles, car un retard de prise en charge ou une prise en charge inadaptée est à l'origine de mésusage médicamenteux, de plus il peut entraîner le patient dans une spirale de dévalorisation qui retentit sur son entourage et qui nuit à l'épanouissement psychoaffectif de l'enfant.
- Des soignants, car l'information et la communication autour du trouble permet de mieux reconnaître les signes du TDAH et réduit donc le délai d'établissement du diagnostic.
- Socio-économique, car l'identification rapide du TDAH par les professionnels de santé permettra de réduire le nombre de consultations médicales du fait de la bonne identification des signes du trouble et de leur prise en charge dans ce contexte et non séparément les uns des autres. Cela devrait permettre de réduire l'échec scolaire auquel ces enfants sont souvent confrontés, qu'ils adoptent un comportement adapté en société et donc de faciliter leur insertion sociale et de limiter les comportements déviant (accidentologies diverses, addictions, délits).

Bibliographie

1. Wahl G. L'hyperactivité. PUF. Paris: Presses universitaires de France; 2009. 127 p.
2. Lecendreux M, Konofal E, Touzin M. L'hyperactivité: TDAH. Paris: Solar; 2007.
3. Hyper supers TDAH France. [cited 2013 Nov 20]; Available from: <http://www.tdah-france.fr/-nous-contacter-.html>
4. Barkley RA. ADAH and the nature of self-control. Guilford Press. 1997;
5. Haute Autorité de Santé. Conduite à tenir devant un enfant ou un adolescent ayant un déficit de l'attention et/ou un problème d'agitation. Note de cadrage; 2012.
6. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Expertise opérationnelle - Santé de l'enfant : propositions pour un meilleur suivi. INSERM. Paris; 2009;
7. Aubron AV. Les enjeux de l'évaluation du trouble déficitaire attentionnel avec hyperactivité (TDAH) : à propos de deux cas. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence; 2007.
8. Bouvard M.P., Martin-Guehl C., Rénéric J.P. Troubles hyperactifs chez l'enfant. Elsevier. Paris; 2002;
9. Baumgaertel A., Wolraich M.L., Dietrich M. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1995;
10. Wolraich M.L., Hannah J.A., Pinnock T.Y., Baumgaertel A., Brown J. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorder in a country wide sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;
11. Husson MC. Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : prise en charge thérapeutique. Revue d'évaluation sur le médicament. Paris: Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament; 2006. 60 p.
12. Les neurones noradrénergiques au niveau du système nerveux central [Internet]. [cited 2014 Aug 20]. Available from: http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.lanutrition.fr%2Fupload%2Ffckeditor%2FImage%2FInfographie%2FInfog_Noradrenaline%252520ok.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.lanutrition.fr%2Fa-quoi-sert-la-noradrenaline.html&h=417&w=400&tbnid=nLy_o60HTB3DBM%3A&zoom=1&docid=qF8DIngDwecTmM&ei=3Pn5U5bZAovWaOrDgdgK&tbn=isch&iact=rc&uact=3&dur=956&page=1&start=0&ndsp=25&ved=0CCIQRQMwAA
13. Les faisceaux méso-limbique et méso-cortical du système dopaminergique central [Internet]. [cited 2014 Aug 20]. Available from: http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.lanutrition.fr%2Fupload%2Ffckeditor%2FImage%2FInfographie%2FInfog_Dopamine%252520ok.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.lanutrition.fr%2Fa-quoi-sert-la-noradrenaline.html&h=417&w=400&tbnid=nLy_o60HTB3DBM%3A&zoom=1&docid=qF8DIngDwecTmM&ei=3Pn5U5bZAovWaOrDgdgK&tbn=isch&iact=rc&uact=3&dur=956&page=1&start=0&ndsp=25&ved=0CCIQRQMwAA

ww.lanutrition.fr%2Fa-quoi-sert-la-dopamine.html&h=400&w=400&tbnid=utvSOFsmzILxxM%3A&zoom=1&docid=kEX4I7LPx28cxM&ei=zPr5U-aZL5HPaM3NgMAC&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=483&page=1&start=0&ndsp=24&ved=0CCMQrQMwAQ

14. Les différentes ondes cérébrales humaines [Internet]. [cited 2014 Aug 20]. Available from: http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fs3.e-monsite.com%2F2011%2F01%2F25%2F04%2Fresize_550_550%2F%2Ffondes.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fles-reves.e-monsite.com%2Fpages%2Fcontent%2Fapproche-neurologique%2Fles-sommeil.html&h=352&w=550&tbnid=Rr32VlljM4XbDM%3A&zoom=1&docid=xl4OKFA1SJDROM&ei=FeH8U9WcO4qfygOat4KwBQ&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=1187&page=7&start=134&ndsp=24&ved=0CKgBEKODMDY4ZA
15. Rubia K., Oosterlaan J., Sergeant J.A., Brandeis D., Von Leeuwen T. Inhibitory dysfunction in hyperactive boys. *Behav Brain Res*; 1998.
16. Rubia K., Overmeyer S., Taylor E., Bullmore E., Brammer M., Williams S., et al. Inhibitory control of hyperactive boys ion FMRI. In: Tonga W., Frackowiack R.S., Maziotta J.C. Ed *Neuroimage. Third international conference on functional mapping of the human brain*. Academies Press; 1997.
17. Zametkin A.J., Nordahl T.E., Gross M., King A.C., Semple W.E., Rumsley J., et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Eng J Med*. 1990;
18. Cook E.H., Stein M.A., Krasowski M.D., Cox N.J., Olkon DD.M., Kieffer J.E., et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transport gene. *Am J Hum Genet*. 1995;
19. La Hoste G.J., Swanson J.M., Wigal S.B., Glabe C., Wigal T., King N., et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 1996;
20. Swanson J.M., Sunohara G.A., Kennedy J.L., Regino R., Fineberg E., Lerner et al. Association of the dopamine receptor D4(DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approached. *Mol Psychiatry*. 1998;
21. Simeon J., Milin R., Walker S. A retrospective chart review of risperidone use in treatment-resistant children and adolescents with psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;
22. Rutter M., Cox A., Tupling C., Berger M., Yule W. Attainment and adjustment in tow geographical areas. The prevalence of psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*. 1975;
23. Biederman J., Milberger S., Faraone S.V., Kiely K., Guite J., Mick E., et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;
24. Offord D.L., Boyle M.H., Racine Y.A., Fleming J.E., Cadman D.T., Blum H.M., et al. Outcome, prognosis, and risk in a longitudinal follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;
25. American Psychiatric Association. *Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. American psychiatric publishing; 2013.

26. TDAH actu. Tableau comparatif des critères du DSM-IV et du DSM-5 pour le TDAH. 2013.
27. Faraone S.V., Biederman J., Lehman B.K., Spencer T., Norman D., Seidman L.J., et al. Intellectual performance and school failure in children with attention deficit hyperactivity disorder and their siblings. *J Abnorm Psychol.* 1993;
28. The Multinodal Treatment study of ADHD (MTA) Cooperative Group. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. 1999 Décembre; Available from: http://www.asi-waiblingen.de/uploads/media/A_14-month_Randomized....pdf
29. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Compte-rendu de la 93ième réunion du 16 juin 2011 [Internet]. AFSSAPS; [cited 2014 Feb 10]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/876cc3bcbeb7ee3b03a0b2d476cd4c78.pdf
30. Thériaque. Methylphenidate chlorhydrate [Internet]. Thériaque; [cited 2014 Feb 22]. Available from: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SAC&id=1247>
31. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit des médicaments ayant comme substance active le méthylphénidate [Internet]. [cited 2014 Feb 8]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
32. ANSM. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France [Internet]. ANSM; 2013 [cited 2014 Feb 10]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf
33. Meddispar. Exemple d'ordonnance sécurisée [Internet]. [cited 2014 Feb 16]. Available from: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription>
34. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé [Internet]. 2012 [cited 2013 Dec 1]. Available from: http://www.revihop06.org/formation/diaporamas/HAS%20methylphenidate_reeval_annexe.pdf
35. ANSM. Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments [Internet]. [cited 2014 Feb 10]. Available from: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Lutte-contre-le-mesusage-et-le-detournement-de-certains-medicaments/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Lutte-contre-le-mesusage-et-le-detournement-de-certains-medicaments/(language)/fre-FR)
36. Patricia Demichel. Point d'impact des amphétamines. UFR Pharmacie Bordeaux 2 - Laboratoire de Pharmacologie - Cours 3ème année; 2008.
37. Thériaque. Atomoxetine chlorhydrate NSFP [Internet]. [cited 2014 Feb 24]. Available from: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SAC&id=5262>
38. Eli Lilly. Résumé des caractéristiques du produit du STRATTERA® [Internet]. 2014 [cited 2014 Feb 24]. Available from: <http://pi.lilly.com/us/strattera-pi.pdf>

39. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la commission de la transparence - STRATTERA [Internet]. 2011 [cited 2014 Feb 24]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/synthese_davis_strattera_-_ct-8904.pdf
40. Faraone S.V., Biederman J. Efficacy of Adderall® for attention-deficit / hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*. 2002;
41. Konofal E., Lecendreux M., Arnulf I., Mouren M.C. Iron deficiency in children with attention-deficit /hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;
42. Commission de la transparence. Avis de la commission – Concerta® [Internet]. 2003 [cited 2014 Nov 20]. Available from: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031455.pdf>
43. Taylor E., Dopfner M., Sergeant J., et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;
44. Caulin C. Recommandations pratiques 2014 - 175 stratégies thérapeutiques. 5ème édition. Vidal; 2014.
45. European Medicines Agency. Referrals [Internet]. [cited 2013 Nov 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp
46. European Medicines Agency. Referral procedures [Internet]. [cited 2013 Nov 22]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000150.jsp&mid=WC0b01ac0580024e98
47. European Medicines Agency. EMA questions and answers on referrals [Internet]. 2012 [cited 2013 Nov 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004988.pdf
48. European Medicines Agency. Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, présentés par l'Agence européenne des médicaments [Internet]. [cited 2013 Nov 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Diflucan_30/WC500121907.pdf
49. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing methylphenidate [Internet]. 2009 [cited 2013 Nov 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methylphenidate_31/WC500011125.pdf
50. European Medicines Agency. European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug Safety Research [Internet]. 2010 [cited 2013 Nov 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094267.pdf
51. European Medicines Agency. 4. What is an additional pharmacovigilance activity in the risk-management plan [MEA]? [Internet]. [cited 2013 Oct 20]. Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_00037.jsp&mid=WC0b01ac0580023e7a

52. European Medicines Agency. Risk-management plans [Internet]. [cited 2013 Oct 20]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000360.jsp&mid=WC0b01ac058067a113
53. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Les médicaments sous surveillance spécifique [Internet]. [cited 2014 May 10]. Available from:
<http://www.sante.gouv.fr/les-medicaments-sous-surveillance-specifique.html>
54. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Données d'utilisation et mesures visant à sécuriser l'emploi du méthylphénidate en France : publication par l'ANSM d'un rapport d'analyse et d'une brochure d'information à destination des patients et de leur entourage [Internet]. Point d'Information; [cited 2014 Jul 10]. Available from:
<http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F50993%2F657795%2Fversion%2F1%2Ffile%2FDonn%25C3%25A9es%2Bd%25E2%2580%2599utilisation%2Bet%2Bmesures%2Bvisant%2B%25C3%25A0%2Bs%25C3%25A9curiser%2Bl%25E2%2580%2599emploi%2Bdu%2Bm%25C3%25A9thylph%25C3%25A9nidate%2Ben%2BFrance.pdf&ei=-vAVVMvgGM2RaPGigOgG&usg=AFQjCNG6uqAt39pYUk3UK5yoJIRWg74SPg&sig2=vsA6m-nwdnWUN8LDQmF8uQ&bvm=bv.75097201,d.d2s>
55. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Commission Nationale de Pharmacovigilance - Compte rendu de la réunion du mardi 22 novembre 2011 [Internet]. 2012 [cited 2013 Nov 27]. Available from:
http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F39675%2F518756%2Fversion%2F2%2Ffile%2FCommission-CNPV_22112011.pdf&ei=5PYVVO6pFoXUaveVgaAH&usg=AFQjCNH91wA6y06PIT6IQSqwvkWF8lBBlg&sig2=ttkU193e3oUly2Xk1QOgSQ&bvm=bv.75097201,d.d2s&cad=rja
56. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence [Internet]. 2012 [cited 2014 Feb 10]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12083_RITALINE_03102012_AVIS_CT12083.pdf
57. Janssen Pharmaceuticals. Concerta® [Internet]. [cited 2014 Oct 5]. Available from:
<http://www.concerta.net/>
58. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XV – Safety communication [Internet]. 2013 [cited 2013 Dec 1]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137666.pdf

Liste des Annexes

Annexe 1 : CIM-10 - Dixième Classification Internationale des Maladies, Organisation Mondiale de la Santé, 2008.....	132
Annexe 2 : DSM-5 - Cinquième Diagnostic and Statistical Manuel of mental disorders, Société Américaine de Psychiatrie, 2013.....	136
Annexe 3 : Questionnaires de Conners pour les parents.....	139
Annexe 4 : Questionnaires de Conners pour les enseignants.....	142
Annexe 5 : Harmonisation européenne de l’information produit des médicaments contenant du méthylphénidate.....	144
Annexe 6 : Lettre aux professionnels de santé – Rappel des conditions de prescription, de délivrance et d’utilisation des médicaments contenant du méthylphénidate ainsi que des recommandations de surveillance de ses effets indésirables.....	169
Annexe 7 : Brochure d’information à destination des patients et de leur famille : <u>Vous et le traitement du trouble déficit de l’attention / hyperactivité par méthylphénidate</u>	173

Annexe 1 :

CIM-10

Dixième Classification Internationale des Maladies,

Organisation Mondiale de la Santé, 2008

Classification :

Chapitre V: Troubles mentaux et du comportement (F00-F99)

F90-F98 : Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence

F90 : Troubles hyperkinétiques

Définition : Groupe de troubles caractérisés par un début précoce (habituellement au cours des cinq premières années de la vie), un manque de persévérance dans les activités qui exigent une participation cognitive et une tendance à passer d'une activité à l'autre sans en finir aucune, associés à une activité globale désorganisée, incoordonnée et excessive. Les troubles peuvent s'accompagner d'autres anomalies. Les enfants hyperkinétiques sont souvent imprudents et impulsifs, sujets aux accidents, et ont souvent des problèmes avec la discipline à cause d'un manque de respect des règles, résultat d'une absence de réflexion plus que d'une opposition délibérée. Leurs relations avec les adultes sont souvent marquées par une absence d'inhibition sociale, de réserve et de retenue. Ils sont mal acceptés par les autres enfants et peuvent devenir socialement isolés. Ces troubles s'accompagnent souvent d'une altération des fonctions cognitives et d'un retard spécifique du développement de la motricité et du langage. Ils peuvent entraîner un comportement dyssocial ou une perte de l'estime de soi.

A l'exclusion de :

- La schizophrénie (F20.-)
- Des troubles (de):
 - anxieux (F41.-)
 - envahissants du développement (F84.-)
 - humeur (F30-F39)

F90.0 : Perturbation de l'activité et de l'attention

Incluant l'altération de l'attention:

- syndrome avec hyperactivité
- trouble avec hyperactivité

Excluant le trouble hyperkinétique associé à un trouble des conduites (F90.1)

F90.1 : Trouble hyperkinétique et trouble des conduites

Incluant le trouble hyperkinétique associé à un trouble des conduites

F90.8 : Autres troubles hyperkinétiques

F90.9 : Trouble hyperkinétique, sans précision

Incluant :

- La réaction hyperkinétique de l'enfance ou de l'adolescence SAI
- Le syndrome hyperkinétique SAI

Critères diagnostics de la CIM 10 :

- **Inattention** : Au moins six des symptômes d'inattention suivants ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :
 - ne parvient pas souvent 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 tenir 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, ses corvées, ou ses 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 ;
 - évite souvent ou fait très à contre-cœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu tels que les devoirs à domicile ;
 - perd souvent des objets nécessaires à son travail ou à certaines activités à l'école ou à la maison (ex : crayons, livres, jouets, outils) ;
 - est souvent facilement distrait par des stimuli externes ;
 - fait des oublis fréquents au cours des activités quotidiennes.
- **Hyperactivité** : au moins trois des symptômes d'hyperactivité suivants ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond 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 où cela est inapproprié (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'agitation) ;
 - est souvent exagérément bruyant dans les jeux ou a du mal à participer en silence à des activités de loisir ;
 - fait preuve d'une activité motrice excessive, non influencée par le contexte social ou les consignes.
- **Impulsivité** : au moins un des symptômes d'impulsivité suivants a persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond 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 d'autres situations de groupe ;
 - interrompt souvent autrui ou impose sa présence (par exemple fait irruption dans les conversations ou les jeux des autres) ;
 - perle souvent trop sans tenir compte des conventions sociales.
- Le trouble survient avant l'âge de sept ans.

- Caractère envahissant du trouble : les critères doivent être rempli dans plus d'une situation, par exemple, l'association d'une inattention et d'une hyperactivité doit être présente à la fois à la maison et à l'école, ou à la fois à l'école et dans une autre situation où les enfants font l'objet d'une observation, par exemple en centre de soins.
- Les symptômes cités en inattention, hyperactivité et impulsivité sont à l'origine d'une souffrance, ou d'une altération du fonctionnement social, scolaire ou professionnel, cliniquement significative.
- Ne répond pas aux critères d'un trouble envahissant du développement, d'un épisode maniaque, d'un épisode dépressif, ou d'un trouble anxieux.

Annexe 2 :

DSM-5

Cinquième Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders,

Société Américaine de Psychiatrie, 2013

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

1. Inattention :

Six des symptômes suivants (ou plus) ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif direct sur les activités sociales et scolaires/professionnelles.

Note : les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement opposant, provocateur ou hostile, ou de l'incapacité de comprendre les tâches ou les instructions. Chez les grands adolescents et les adultes (17 ans ou plus), au moins cinq symptômes sont exigés.

- a.** 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 (par ex., néglige ou ne remarque pas des détails, travail imprécis)
- b.** A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux (par ex., a du mal à rester concentré dans des conférences, des conversations, ou la lecture de longs textes)
- c.** Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement (par ex., semble avoir l'esprit ailleurs, même en l'absence d'une source de distraction évidente)
- d.** 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 (par ex., commence des tâches mais se déconcentre vite et est facilement distrait)
- e.** A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités (par ex., difficulté à gérer des tâches comportant plusieurs étapes ; difficulté à garder ses affaires et ses documents en ordre ; travail brouillon, désordonné ; mauvaise gestion du temps ; incapacité de respecter les délais)
- f.** Souvent, évite, a en aversion, ou fait à contre-cœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (par ex., e travail scolaire ou les devoirs à la maison ; chez les grands adolescents et les adultes, préparer un rapport, remplir des formulaires, analyser de longs articles)
- g.** Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (par ex., matériel scolaire, crayons, livres, outils, portefeuille, clés, documents, lunettes, téléphone mobile)
- h.** Souvent, se laisse distraire par des stimuli externes (chez les grands adolescents et les adultes, il peut s'agir de pensées sans rapport)
- i.** A des oublis fréquents dans la vie quotidienne (par ex., corvées et courses ; chez les grands adolescents et les adultes, rappeler des personnes au téléphone, payer des factures, honorer des rendez-vous)

2. Hyperactivité et impulsivité :

Six des symptômes suivants (ou plus) ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif direct sur les activités sociales et scolaires/professionnelles.

Note : les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement opposant, provocateur ou hostile, ou de l'incapacité de comprendre les tâches ou les instructions. Chez les grands adolescents et les adultes (17 ans ou plus), au moins cinq symptômes sont exigés.

- a.** Remue souvent les mains ou les pieds, ou se remue sur son siège
- b.** Se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis (par ex., quitte sa place en classe, au bureau ou dans un autre lieu de travail, ou dans une autre situation où il est censé rester en place)
- c.** Souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié (Note : chez les adolescents ou les adultes cela peut se limiter à un sentiment d'impatience motrice)

- d.** Est souvent incapable de se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir
 - e.** Est souvent « sur la brèche » ou agit souvent comme s'il était « monté sur ressorts » (par ex., n'aime pas ou ne peut pas rester tranquille pendant un temps prolongé, comme au restaurant ou dans une réunion ; peut être perçu par les autres comme impatient ou difficile à suivre)
 - f.** Parle souvent trop
 - g.** Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée (par ex., termine les phrases des autres ; ne peut pas attendre son tour dans une conversation)
 - h.** A souvent du mal à attendre son tour (par ex., dans une queue)
 - i.** Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (par ex., fait irruption dans les conversations, les jeux ou les activités ; peut se mettre à utiliser les affaires des autres sans le demander ni en recevoir la permission ; chez les adolescents ou les adultes, peut faire irruption dans les activités des autres ou s'en charger)
- B.** Plusieurs symptômes d'inattention ou d'hyperactivité-impulsivité étaient présents avant l'âge de 12 ans.

Annexe 3 :

Questionnaires de Connors pour les parents

Échelle d'évaluation Connors pour les parents, version révisée (longue) 1997

Nom de l'enfant:.....garçon fille.....

Date de naissance:.....âge:.....niveau académique:.....

Compilée par:.....date:

Donnez une cote de 0 (jamais), 1 (un peu), 2 (moyennement), 3 (souvent).

L'enfant:

cotation :

	0	1	2	3
1- Est colérique et rancunier.....
2- A des difficultés à faire ou compléter ses devoirs.....
3- Bouge tout le temps ou semble motorisé.....
4- Est timide, vite effrayé.....
5- Refuse carrément tout compromis, changement.....
6- N'a pas d'ami(e)s.....
7- Souffre de maux d'estomac.....
8- Se bagarre.....
9- Voudrait fuir, renâcle, ou a des difficultés à débiter et soutenir un effort mental (travaux en classe ou devoirs à la maison).....
10- A de la difficulté à se concentrer dans ses travaux ou ses jeux.....
11- Discute les propos des adultes.....
12- Ne réussit pas à terminer ce qu'il doit faire.....
13- A des comportements difficiles à gérer dans les magasins.....
14- Est craintif face aux nouvelles personnes.....
15- Ne cesse de vérifier ses affaires.....
16- Perd rapidement ses camarades.....
17- Souffre de divers malaises, de douleurs.....
18- Est agité ou très actif.....
19- A de la misère à se concentrer à l'école.....
20- Semble ne pas écouter ce qu'on lui dit.....
21- En crise de colère, perd le contrôle.....
22- Doit avoir une surveillance continue pour terminer une tâche.....
23- Court partout ou grimpe sans retenue dans les endroits dangereux.....
24- Craint les nouvelles situations.....
25- Est tatillon dans ses habitudes de propreté.....
26- Ne sait pas comment se faire des ami(e)s.....
27- Commence à présenter certains malaises, des douleurs ou maux d'estomac avant de partir pour l'école.....
28- Est facilement excitable et impulsif.....
29- Ne respecte pas les consignes et ne réussit pas à terminer à temps ses travaux scolaires (sans lien avec l'opposition ou la compréhension des directives)...
30- A des difficultés d'organisation dans ses travaux ou ses activités.....
31- Est irritable.....
32- Ne cesse de se tortiller.....
33- A peur de rester seul.....
34- Doit toujours faire les choses de la même façon.....
35- N'est pas invité chez les camarades.....
36- Souffre de maux de tête.....
37- N'arrive pas à terminer ce qu'il commence.....
38- Est inattentif ou se laisse distraire facilement.....
39- Parle trop.....
40- Défie ouvertement l'adulte ou refuse de respecter ses demandes.....

41- Ne se préoccupe pas des détails ou fait des erreurs d'inattention dans ses devoirs, tâches ou autre activités.....
42- N'aime pas attendre son tour dans les files, les jeux, les activités de groupe.....
43- Présente de nombreuses peurs.....
44- Souffre de certains rituels qu'il se doit d'accomplir.....
45- Se laisse vite distraire, ou ne reste pas longtemps sur une tâche.....
46- Se dit malade, même quand il est en parfaite santé.....
47- A des accès de colère.....
48- Se laisse distraire alors même quand il a reçu une consigne précise.....
49- S'ingère ou envahit les affaires des autres (la conversation ou les jeux).....
50- Est étourdi, irréfléchi dans les activités du quotidien.....
51- A des difficultés en mathématiques.....
52- Se met à courir entre deux prises de nourriture.....
53- A peur du noir, des animaux ou des insectes.....
54- Se fixe des objectifs très élevés.....
55- Bouge des mains, des pieds ou se tortille, sur la chaise.....
56- Ne se concentre pas longtemps.....
57- Est susceptible ou facilement mécontent face aux autres.....
58- A une écriture négligée.....
59- A des difficultés à s'amuser, ou poursuivre ses loisirs dans le calme.....
60- Est réservé, en retrait des autres.....
61- Rend les autres responsables de ses fautes ou de ses comportements.....
62- Ne tient pas en place.....
63- Est brouillon ou mal organisé et ordonné à la maison ou l'école.....
64- Ne supporte pas qu'un autre touche ses affaires.....
65- S'accroche à ses parents ou autres adultes.....
66- Dérange les autres enfants.....
67- Agace délibérément pour ennuyer.....
68- Exige une réponse immédiate aux demandes, sinon vite frustré.....
69- Ne fait attention qu'à ce qui l'intéresse vraiment.....
70- Se montre rancunier, vindicatif.....
71- Perd le matériel nécessaire à son travail ou à la poursuite de ses activités (devoirs scolaires, crayons, livres, outils, ou jouets.....
72- Se dévalorise par rapport aux autres.....
73- Semble tout le temps fatigué ou fonctionner au ralenti.....
74- Est faible en orthographe.....
75- Éclate vite en sanglots.....
76- Quitte son siège en classe ou autres situations quand il doit rester assis.....
77- Change d'humeur de manière subite et radicale.....
78- Devient facilement frustré dans ses efforts.....
79- Est facilement distrait par ce qui l'entoure.....
80- Répond sur l'impulsion du moment avant même la fin de la question.....

Collaboration franco-canadienne, en traduction libre et non-autorisée, du texte original de C. Keith Conners, Ph.d., par les Drs Claude Jolicoeur, m.d. Canada et Pierre Laporte, Ph.d. (doctorat psychologie), France. Projet d'autorisation, février 2006. Visiter le site propriétaire, www.mhs.com, pour obtenir les notations officielles standardisées.

Annexe 4 :

Questionnaires de Connors pour les enseignants

Questionnaire de Conners pour les enseignants CTRS-R:S

(Conners Teachers Rating Scale-Revised : Short)

Nom de l'enfant _____	Sexe : M F	Date du test : _____
École : _____	Classe : _____	Date de naissance : _____
Nom de l'enseignante : _____		Âge : _____ ans _____ mois _____

Voici une liste de problèmes courants que les élèves peuvent présenter à l'école. Veuillez coter chaque item selon le comportement de l'élève durant le dernier mois. Pour chaque énoncé, demandez-vous « À quel point était-ce un problème durant le dernier mois ? », puis encerclez la réponse la plus adéquate. Si le problème ne s'est pas présenté ou très rarement, encerclez 0, s'il s'est très souvent ou souvent présenté, encerclez 3. Encerclez 1 ou 2 dans les cas intermédiaires. VEUILLEZ RÉPONDRE À TOUS LES ÉNONCÉS. Merci.

	PAS VRAI DU TOUT (jamais, rarement)	UN PEU VRAI (à l'occasion)	ASSEZ VRAI (souvent)	TRÈS VRAI (très souvent)
1. Inattentif, facilement distrait	0	1	2	3
2. Provoquant	0	1	2	3
3. N'arrête pas de bouger, gigote, se tortille	0	1	2	3
4. Oublie ce qu'il/elle a déjà appris	0	1	2	3
5. Dérange les autres enfants	0	1	2	3
6. S'oppose activement ou refuse de se conformer aux demandes de l'adulte	0	1	2	3
7. Toujours en mouvement, agit comme s'il était propulsé par un moteur	0	1	2	3
8. Faible en orthographe	0	1	2	3
9. Incapable de rester immobile	0	1	2	3
10. Rancunier ou vindicatif	0	1	2	3
11. Quitte son siège dans la classe ou dans d'autres situations où il devrait rester assis	0	1	2	3
12. Gigote des mains et des pieds ou se tortille sur son siège	0	1	2	3
13. Ne lit pas aussi bien que la moyenne des enfants de sa classe	0	1	2	3
14. Courte capacité d'attention	0	1	2	3
15. Réplique, s'obstine avec les adultes	0	1	2	3
16. Porte attention seulement à ce qui l'intéresse vraiment	0	1	2	3
17. A de la difficulté à attendre son tour	0	1	2	3
18. Manque d'intérêt pour le travail scolaire	0	1	2	3
19. Distractivité ou durée d'attention problématique	0	1	2	3
20. Crises de colère, comportement explosif, imprévisible	0	1	2	3
21. Court partout ou grimpe de façon excessive dans des situations où cela n'est pas approprié	0	1	2	3
22. Faible en arithmétique	0	1	2	3
23. Interrompt autrui ou s'impose (i.e. fait intrusion dans la conversation ou les jeux d'autrui)	0	1	2	3
24. A de la difficulté à jouer ou à s'embarquer dans un loisir calmement	0	1	2	3
25. N'arrive pas à terminer ce qu'il a commencé	0	1	2	3
26. Ne suit pas les consignes jusqu'au bout et n'arrive pas à terminer ses devoirs (cela n'est pas dû à un comportement oppositionnel ni à une incapacité de comprendre les consignes)	0	1	2	3
27. Excitable, impulsif	0	1	2	3
28. Agité, toujours en mouvement	0	1	2	3

Annexe 5 :

Harmonisation européenne de l'information produit des médicaments contenant du méthylphénidate

Résumé des caractéristiques du produit

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 de 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. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.

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 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 devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant traitement

Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque est nécessaire. Une anamnèse complète devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicé ; de plus, le poids et de la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Surveillance continue

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu (voir également rubrique 4.4).

- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ;
- La taille, le poids et l'appétit doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;

- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

Adaptation posologique

L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par méthylphénidate. L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.

Il existe d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate.

Le titulaire de l'AMM devra décrire la conversion de la dose (entre les formes) et les étapes de l'augmentation progressive de la dose qui concernent la forme et la force de leur propre produit contenant du méthylphénidate, dans chaque RCP relatif au méthylphénidate dans l'UE]

La posologie quotidienne maximale de méthylphénidate est [à compléter au niveau national].

Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra de réévaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Diminution de posologie ou arrêt du traitement

En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie sera réduite ou le traitement sera arrêté.

Adultes

L'utilisation du méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Sujets âgés

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Enfants de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue au méthylphénidate ou à l'un des excipients
- Glaucome

- Phéochromocytome
- En cas de traitement par les inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant au minimum 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO, en raison du risque de survenue de poussée hypertensive (voir rubrique 4.5)
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale ou troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline)
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère (de type I) (et mal contrôlé)
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique; cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation très minutieuse, de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant en tenant compte de son âge

Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est pas nécessaire ni souhaitable, que la durée du traitement médicamenteux soit indéfinie. Le traitement est habituellement interrompu pendant ou après la puberté. Les patients traités par méthylphénidate à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) devront être surveillés attentivement conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants. Les troubles psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrits ci-dessous et incluent de manière non limitative : tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délire, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévération excessive.

Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité du traitement sur une période prolongée pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

Utilisation chez l'adulte

L'utilisation de méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Utilisation chez le sujet âgé

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

Etat cardiovasculaire

Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulants est envisagé devront être soigneusement interrogés quant à leurs antécédents (y compris des antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexplicquée ou d'arythmie maligne) et être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Un examen cardiaque spécialisé devra ensuite être réalisé si les résultats initiaux font suspecter une cardiopathie ou de tels antécédents. Un examen cardiaque par un spécialiste devra être rapidement réalisé chez les patients présentant, au cours du traitement par méthylphénidate, des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexplicquée, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.

L'analyse des données issues des études cliniques du méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent atteint de TDAH, a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mm Hg au repos par comparaison au groupe contrôle. Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues, mais la possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue. **La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.** Voir en rubrique 4.3 les contre-indications au traitement par méthylphénidate.

L'état cardiovasculaire devra être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls devront être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois.

L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans certains cas de troubles cardiovasculaires préexistants **sous réserve de l'obtention d'un avis d'un spécialiste en cardiologie pédiatrique (voir rubrique 4.3).**

Mort subite et anomalies cardiaques structurelles pré-existantes ou autres troubles cardiaques sévères

Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des enfants, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne sont pas recommandés chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères qui pourraient les exposer à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des effets sympathomimétiques des psychostimulants.

Mésusage et événements cardiovasculaires

Le mésusage des psychostimulants du système nerveux central peut être associé à une mort subite ou à d'autres événements indésirables cardiovasculaires sévères.

Troubles vasculaires cérébraux

Voir en rubrique 4.3 pour les troubles cérébrovasculaires pour lesquels un traitement par méthylphénidate est contre-indiqué. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (ex. antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle)

devront être surveillés à chaque visite après l'initiation du traitement à la recherche de signes et symptômes neurologiques.

La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncrasique très rare due à l'exposition au méthylphénidate. Il existe peu de preuves suggérant que les patients à risque accru puissent être identifiés et la survenue initiale des symptômes peut être la première manifestation d'un problème clinique sous-jacent. Un diagnostic précoce, fondé sur une forte suspicion, peut permettre l'arrêt rapide du méthylphénidate et l'instauration d'un traitement précoce. Le diagnostic devrait donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques compatibles avec une ischémie cérébrale au cours d'un traitement par méthylphénidate. Ces symptômes peuvent inclure : céphalée sévère, engourdissement, faiblesse, paralysie, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints d'hémiplégie cérébrale infantile.

Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être administré à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques chez le patient.

La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doivent être surveillées à chaque augmentation de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut alors être envisagé.

Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants

Les patients psychotiques traités par méthylphénidate peuvent présenter une aggravation des troubles du comportement et des troubles de la pensée.

Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administrations de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, le rôle du méthylphénidate sera évalué et un arrêt du traitement pourra être envisagé.

Agressivité ou comportement hostile

L'administration de psychostimulants peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Les patients traités par méthylphénidate devront être surveillés étroitement au début du traitement, à chaque ajustement de doses puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite afin de déceler la survenue ou une aggravation d'un comportement agressif ou hostile. Le médecin devra évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant un changement dans leur comportement.

Tendances suicidaires

Les patients ayant des idées ou un comportement suicidaire au cours du traitement devront être immédiatement examinés par leur médecin. L'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente devra être prise en considération et un possible lien de causalité avec le méthylphénidate devra être envisagé. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente pourra être nécessaire et il conviendra alors d'envisager l'arrêt du traitement par méthylphénidate.

Tics

Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. Une évaluation des

antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique à la recherche de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette devront être réalisées chez l'enfant avant l'administration de méthylphénidate. L'apparition ou l'aggravation des tics devra être surveillée régulièrement au cours du traitement par méthylphénidate.

La surveillance devra être effectuée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.

Anxiété, agitation ou tension psychique

Le méthylphénidate est associé à une aggravation de symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. Une évaluation clinique de l'anxiété, l'agitation ou de la tension psychique devra être réalisée avant l'administration de méthylphénidate. **Une surveillance régulière de la survenue ou de l'aggravation de ces symptômes au cours du traitement devra être réalisée en évaluant les patients à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.**

Formes de trouble bipolaire

Lors de l'utilisation de psychostimulants pour le traitement d'un TDAH, une attention particulière devra être portée chez les patients présentant un trouble bipolaire associé (y compris un trouble bipolaire de type I non traité ou d'autres formes de troubles bipolaires), en raison de la survenue possible d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez ces patients. Avant d'initier un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs associés devront être dépistés correctement afin de déterminer s'ils présentent un risque accru de trouble bipolaire. Ce dépistage devra inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, comportant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Il est essentiel d'effectuer un suivi étroit et continu de ces patients (voir ci-dessus « Troubles psychiatriques » et rubrique 4.2). L'apparition de symptômes doit être surveillée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Croissance

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration sur une période prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.

A ce jour, les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont inconnus et sont actuellement étudiés.

Au cours du traitement par méthylphénidate, la croissance devra être surveillée : la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et une courbe de croissance devra être tenue à jour. Il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids attendues.

Convulsions

Le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épileptogène chez les patients ayant des antécédents de convulsions, chez les patients ayant présenté des anomalies de l'EEG en l'absence de convulsions et rarement chez des patients sans antécédents de convulsions ni anomalies de l'EEG. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition de convulsions, le traitement par méthylphénidate devra être arrêté.

Abus, mésusage et usage détourné

Le risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.

Le méthylphénidate doit être administré avec précaution chez les patients ayant une dépendance connue aux drogues ou à l'alcool en raison du risque d'abus, de mésusage, ou d'usage détourné.

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

épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir, en particulier lors d'une utilisation abusive par voie parentérale.

L'âge du patient, la présence de facteurs de risque de mésusage d'une substance (tels qu'un trouble oppositionnel avec provocation, un trouble de la conduite ou un trouble bipolaire) ainsi qu'un abus de substances antérieur ou actuel par le patient doivent être pris en compte avant de décider l'initiation d'un traitement d'un TDAH. Il est recommandé d'être prudent chez les patients présentant une instabilité émotionnelle, comme chez ceux ayant des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool, en raison d'une augmentation possible des doses par les patients.

Pour les patients présentant un risque élevé d'usage médicamenteux abusif, l'utilisation du méthylphénidate et d'autres psychostimulants peut ne pas être adaptée, un traitement par un médicament non stimulant devra alors être envisagé.

Sevrage

Il est indispensable de surveiller attentivement le patient à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, car une dépression ou une hyperactivité chronique peuvent alors être révélées. En conséquence, un suivi prolongé pourra s'avérer nécessaire chez certains patients.

Une surveillance attentive du patient devra être effectuée au cours d'un sevrage pour utilisation abusive de méthylphénidate, en raison d'un risque d'apparition d'une dépression sévère.

Fatigue

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement d'états de fatigue normaux.

Excipients : Intolérance au galactose ou au saccharose

Ce produit contient du lactose : les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce produit contient du saccharose : les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrose-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

Choix de la formulation de méthylphénidate

Le choix de la formulation du médicament contenant du méthylphénidate, devra être effectué par le médecin spécialiste au cas par cas ; ce choix dépendra de la durée de l'effet souhaitée.

Contrôle anti-dopage

Le méthylphénidate peut donner des résultats faussement positifs lors de la recherche d'amphétamines, notamment avec les immunoessais.

Insuffisance rénale ou hépatique

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de méthylphénidate chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Surveillance hématologique

La tolérance à long terme du méthylphénidate n'est pas totalement connue.

Un arrêt du traitement devra être envisagé en cas de leucopénie, thrombocytopénie, anémie ou autres modifications incluant celles indiquant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interaction pharmacocinétique

L'effet du méthylphénidate sur les concentrations plasmatiques de médicaments administrés de façon concomitante n'est pas connu. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'association de méthylphénidate avec d'autres médicaments, notamment avec les médicaments à faible marge thérapeutique.

Le cytochrome P450 n'intervient pas de façon cliniquement significative dans le métabolisme du méthylphénidate.

Une modification significative de la pharmacocinétique du méthylphénidate par l'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 n'est pas attendue. Inversement, les énantiomères d- et l- du méthylphénidate n'inhibent pas de façon significative les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.

Cependant, des cas d'inhibition possible du métabolisme des anticoagulants coumariniques, des antiépileptiques (ex. phénobarbital, phénytoïne, primidone) et de certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ont été rapportés. A l'initiation ou à l'arrêt du traitement par le méthylphénidate, il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments associés et de doser leurs concentrations plasmatiques (ou, dans le cas des anticoagulants coumariniques, le temps de coagulation).

Interactions pharmacodynamiques

Antihypertenseurs

Le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.

Utilisation concomitante de médicaments augmentant la tension artérielle

La prudence est recommandée chez les patients traités par méthylphénidate et recevant un autre médicament pouvant augmenter la pression artérielle (voir également les rubriques sur les affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales de la rubrique 4.4).

En raison de la possibilité de poussée hypertensive, le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients traités (traitement en cours ou au cours des 2 semaines précédentes) par des inhibiteurs irréversibles et non sélectifs de la MAO (voir rubrique 4.3).

Consommation d'alcool

L'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.

Utilisation d'agents anesthésiques halogénés

Il existe un risque de poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne devra pas être administré le jour de l'intervention.

Utilisation d'agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (ex. clonidine)

Des événements indésirables sévères, comprenant des cas de mort subite, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de clonidine. La sécurité d'emploi du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2-adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.

Utilisation en association avec des médicaments dopaminergiques

La prudence est recommandée lors de l'administration de méthylphénidate en association avec des médicaments dopaminergiques, y compris les antipsychotiques. Le méthylphénidate augmente principalement les taux extracellulaires de dopamine ; de ce fait, le méthylphénidate peut provoquer

des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré avec des agonistes directs ou indirects de la dopamine (y compris la L-DOPA et les antidépresseurs tricycliques) ou avec les antagonistes de la dopamine (y compris les antipsychotiques).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte sont limitées.

Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment des tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés dans le cadre des notifications spontanées.

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence qu'une toxicité du méthylphénidate sur la reproduction à doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si le médecin considère que le retard de l'instauration du traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

Allaitement

Le méthylphénidate a été retrouvé dans le lait maternel d'une mère traitée par méthylphénidate.

Le cas d'un nourrisson dont le poids corporel a diminué (chiffre indéterminé) pendant la période d'exposition au méthylphénidate a été rapporté. Le nourrisson a retrouvé son poids puis en a repris après l'interruption du traitement de la mère par méthylphénidate. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu.

Il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou s'abstenir/interrompre un du traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le méthylphénidate peut provoquer des sensations vertigineuses, de la somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou une vision floue. Il peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de ces effets possibles et avertis, qu'en cas de survenue, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) rapportés au cours des études cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de *{Nom de fantaisie}* ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec *{Nom de fantaisie}* a été différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.

Estimation de la fréquence :

très fréquent (≥ 1/10)

fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)

peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)

rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)

très rare (< 1/10 000)

inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables aux médicaments					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
Infections et infestations		rhinopharyngite				
Affections hématologiques et du système lymphatique					Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique	pancytopénie
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité telles que: œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices, urticaire, prurit, rash et éruption cutanée.			
Troubles du métabolisme et de la nutrition*		anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant*				
Affections psychiatriques*	insomnie, nervosité	anorexie, labilité émotionnelle, agressivité*, agitation*, anxiété*, dépression*, irritabilité, comportement anormal	troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, mouvements	manie*, désorientation, trouble de la libido	comportement suicidaire (y compris suicide), état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie, comportements répétitifs,	délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance. Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables aux médicaments					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
			d'humeur, agitation, pleurs, tics*, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, hypervigilance, troubles du sommeil		idées fixes	avec les formulations à libération immédiate (fréquence inconnue).
Affections du système nerveux	céphalée	vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence	sédation, tremblements		convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible. Syndrome malin des neuroleptiques (<i>SMN</i> ; les cas étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).	troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine
Affections oculaires			diplopie, vision floue	difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel		
Affections cardiaques *		arythmie, palpitations, tachycardie	douleur thoracique	angine de poitrine	arrêt cardiaque, infarctus du myocarde	tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables aux médicaments					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
						ventriculaires, extrasystoles
Affections vasculaires *		hypertension			artérite et/ou occlusion cérébrale, extrémités froides, phénomène de Raynaud	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux, douleur pharyngolaryngée	dyspnée			
Affections gastro-intestinales		douleurs abdominales, diarrhée, nausée, gêne épigastrique et vomissements. <i>-<pour inclusion dans le RCP des formulations à libération non modifiée :</i> « Ces événements se manifestent généralement au début du traitement et peuvent être soulagés par la prise concomitante de nourriture. »> Sécheresse buccale	constipation			
Affections hépatobiliaires			élévations des enzymes hépatiques		fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		alopécie, prurit, rash, urticaire	œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices	hyperhidrose, éruption maculaire, érythème	érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgie	myalgie, secousses musculaires		crampes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires			hématurie			
Affections des organes de reproduction et du sein				gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*	douleur thoracique, fatigue		mort subite d'origine cardiaque*	gêne thoracique, hyperthermie
Investigations		modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation) *, perte de poids*	souffle cardiaque, augmentations des enzymes hépatiques		augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale	

*Voir Rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Le retard de libération de méthylphénidate à partir de la formulation devra être pris en compte lors du traitement d'un surdosage.

Signes et symptômes

L'intoxication aiguë par le méthylphénidate est due principalement à l'hyperstimulation du système nerveux central et du système sympathique, et peut se traduire par : vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, transpiration, réactions vasomotrices, céphalée, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase et sécheresse des muqueuses.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage au méthylphénidate.

Le traitement consiste en la mise en œuvre de mesures symptomatiques appropriées.

Le patient devra être surveillé afin qu'il ne s'inflige pas de blessures et afin de le protéger contre les stimuli externes qui pourraient aggraver l'hyperstimulation déjà existante. Si la symptomatologie n'est pas trop grave et que le patient est conscient, on pourra évacuer le contenu de l'estomac à l'aide de manoeuvres émétiques ou d'un lavage gastrique. Avant de procéder à un lavage gastrique, il est nécessaire de contrôler l'agitation et les convulsions (le cas échéant) et de protéger les voies aériennes. Les autres mesures de détoxication intestinale consistent à administrer du charbon activé et un purgatif. En cas d'intoxication sévère, on administrera une benzodiazépine après en avoir évalué soigneusement le dosage, avant de procéder au lavage gastrique.

Des soins intensifs devront être mis en œuvre pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires suffisants ; des moyens externes de refroidissement peuvent être nécessaires en cas d'hyperthermie.

L'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle n'a pas été établie lors d'un surdosage en méthylphénidate.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité réalisées chez la souris et le rat pendant toute leur vie, ont montré une augmentation des tumeurs malignes hépatiques uniquement chez les souris mâles. L'extrapolation de ces résultats à l'espèce humaine n'est pas connue.

Le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à des doses correspondant à de faibles multiples de la dose recommandée en clinique.

Grossesse – développement embryonnaire et fœtal

Le méthylphénidate n'est pas considéré comme étant tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité fœtale (c'est-à-dire perte totale de la portée) et maternelle a été rapportée chez le rat à doses maternotoxiques.

Notice

... []...

1. QU'EST-CE QUE LE METHYLPHENIDATE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE?

... []...

Le méthylphénidate est utilisé pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les adolescents et les enfants de 6 ans et plus, lorsque d'autres mesures non pharmaceutiques seules se sont avérées insuffisantes.

Le méthylphénidate doit être utilisé en même temps que d'autres formes de traitement, dans le cadre d'un programme de traitement global. Un programme de traitement global comprend en général des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'une pharmacothérapie, et vise à stabiliser les enfants présentant un TDAH avec des symptômes pouvant inclure des antécédents chroniques de courtes durées de manque d'attention, de distraction, de labilité émotionnelle, d'impulsivité, d'hyperactivité modérée à sévère, de signes neurologiques mineurs et d'électroencéphalographie (EEG) anormale. La capacité d'apprentissage peut être réduite ou pas. Le diagnostic ne peut pas être établi uniquement sur la présence d'un ou de plusieurs symptômes. Un diagnostic correct nécessite l'utilisation de ressources médicales et spécialisées relevant du domaine psychologique, éducatif et social.

Le traitement par le méthylphénidate ne doit être mis en place et administré que sous la surveillance d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfance et/ou de l'adolescent.

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser le médicament doit reposer sur une évaluation très minutieuse de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant par rapport à l'âge de ce dernier. Le méthylphénidate doit toujours être utilisé de cette manière, conformément à l'indication autorisée et en respectant les lignes directrices relatives à la prescription et au diagnostic.

... []...

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre du méthylphénidate?

... []...

Ne prenez jamais du méthylphénidate si vous ou votre enfant

- êtes allergiques (hypersensibles) au méthylphénidate ou à l'un de ses autres composants;
- souffrez d'un glaucome (pression élevée à l'intérieur de l'œil);
- présentez un phaeochromocytome (une tumeur de la glande surrénale);
- prenez des médicaments connus comme étant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) pour la dépression ou avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours;
- avez des problèmes de thyroïde;
- souffrez d'anorexie nerveuse ou de troubles anorexiques;
- souffrez de dépression, de troubles de l'humeur, de manies ou avez des pensées suicidaires;
- souffrez de symptômes psychotiques, de schizophrénie ou de trouble de la personnalité psychopathique/borderline;
- avez un diagnostic ou des antécédents de trouble (affectif) bipolaire sévère et épisodique (de type I);
- avez des problèmes cardiaques, tels que des antécédents de crise cardiaque, des battements de cœur irréguliers, une douleur et une gêne dans la poitrine, une insuffisance cardiaque, une maladie cardiaque ou d'importants problèmes de structure ou de fonction cardiaque qui existaient à la naissance;
- avez une tension artérielle très élevée et un rétrécissement des vaisseaux, pouvant entraîner des douleurs dans les bras et les jambes;
- avez eu une affection cérébrovasculaire telle qu'une attaque, un anévrisme cérébral ou des anomalies vasculaires, notamment une vasculite cérébrale.

Le méthylphénidate n'est pas autorisé pour une utilisation chez les adultes présentant un TDAH.

Le méthylphénidate ne doit pas être administré à des enfants âgés de moins de 6 ans, ni aux personnes âgées, car la sécurité et les bénéfices de son utilisation n'ont pas été établis dans ces groupes d'âge.

Faites attention avec le méthylphénidate et informez un médecin si vous ou votre enfant

- avez reçu une prescription de ces comprimés pour une durée de plus de 12 mois (voir la section 3 ci-dessous relatif à l'utilisation de longue durée);
- entrez dans la puberté (adolescence);
- êtes sur le point d'arrêter de prendre du méthylphénidate, parce que votre médecin peut vouloir surveiller votre enfant pour la dépression;
- avez une maladie cardiaque ou un autre problème cardiaque grave;
- avez eu des crises (convulsions, épilepsie) ou des EEG (enregistrements de l'activité électrique du cerveau) anormaux;
- avez une tension artérielle élevée;
- avez des problèmes de foie ou de reins;
- présentez des troubles psychiatriques;
- avez des tics moteurs ou verbaux (contractions répétées, difficiles à contrôler, de certaines parties du corps ou répétition de sons et de mots);
- voyez, entendez ou ressentez quelque chose qui n'existe pas (hallucinations);
- croyez des choses fausses (illusions);
- êtes particulièrement soupçonneux (paranoïa);
- ressentez des sautes d'humeur, telles que des pensées qui se bousculent ou impulsives, suivies d'irritabilité ou de repli émotionnel ou social;
- avez des pensées ou des actions suicidaires;
- vous sentez dépressifs ou coupables;
- vous sentez agités, anxieux ou tendus;
- avez un comportement agressif ou hostile nouveau ou qui empire.

Indiquez à votre médecin avant le traitement si l'une des affections ou l'un des symptômes ci-dessus s'applique à vous ou à votre enfant.

Les vérifications que votre médecin effectuera avant le traitement par le méthylphénidate sont les suivantes:

Pour déterminer si le méthylphénidate est le bon médicament pour vous ou votre enfant, votre médecin parlera avec vous de:

- tout médicament que vous ou votre enfant prenez;
- toute autre maladie (par exemple, affections cardiaques) que vous, votre enfant ou votre famille pouvez avoir;
- de l'existence éventuelle d'antécédents de décès subit inexplicable dans la famille;
- ce que vous ou votre enfant ressentez, p. ex. si vous êtes émotif, si vous avez des pensées bizarres ou si vous en avez eu dans le passé;
- tout problème de santé mentale, psychiatrique ou comportemental que vous, votre enfant ou d'autres membres de votre famille avez ou avez eu dans le passé. Votre médecin vous demandera en particulier si vous ou votre enfant avez un risque de trouble (affectif) bipolaire, qui nécessitera une vérification de vos antécédents psychiatriques, notamment des antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression;
- de votre taille, votre poids, votre fréquence cardiaque et votre tension artérielle, ou ceux de votre enfant; votre médecin les mesurera et les inscrira sur un diagramme;
- d'éventuels antécédents familiaux de tics.

Il est important de donner toutes les informations afin que votre médecin puisse déterminer si le méthylphénidate est le bon médicament pour vous ou votre enfant. Votre médecin peut décider qu'il est nécessaire que vous ou votre enfant passiez d'autres tests médicaux avant que vous ou votre enfant preniez ce médicament.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous ou votre enfant prenez d'autres médicaments, le méthylphénidate peut modifier leur efficacité ou entraîner des effets indésirables. Avant de prendre du méthylphénidate, vérifiez avec votre médecin si vous ou votre enfant prenez l'un des médicaments suivants:

- inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs et irréversibles (utilisés pour traiter la dépression);
- agents vasopresseurs (médicaments qui peuvent augmenter la tension artérielle);
- médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, par exemple clonidine, guanéthidine, vérapamil, propranolol, etc.;
- certains remèdes contre la toux et le rhume contenant des composants pouvant modifier la tension artérielle, de sorte qu'il est important de vérifier avec votre pharmacien quand vous achetez un de ces produits;
- des médicaments contre la dépression, notamment amitriptyline, imipramine et fluoxétine, paroxétine;
- des médicaments contre l'épilepsie (anticonvulsants) (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, primidone, etc.);
- des médicaments qui fluidifient le sang pour prévenir la formation de caillots sanguins (fluidifiants sanguins, p. ex. warfarine);
- des médicaments dopaminergiques, y compris des antipsychotiques.

Si une intervention chirurgicale utilisant un anesthésique halogéné (un certain type d'anesthésique) est prévue, vous ou votre enfant ne devez pas prendre du méthylphénidate le jour de l'opération, en raison du risque d'une augmentation subite de la tension artérielle pendant l'intervention.

Dépistage de la toxicomanie

Ce médicament peut induire un résultat positif lorsque des tests sont pratiqués pour constater la prise de drogues.

Si vous avez un doute quant à la présence d'un médicament que vous ou votre enfant prenez sur la liste ci-dessus, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre du méthylphénidate.

{À inclure dans la notice des formulations de méthylphénidate à libération non modifiée:}

Prise de méthylphénidate avec des aliments et des boissons

«Prendre le méthylphénidate en même temps que de la nourriture peut aider à soulager les douleurs d'estomac, les nausées ou les vomissements.»

Prise de méthylphénidate avec de l'alcool

Vous ou votre enfant ne devez pas absorber d'alcool pendant que vous prenez ce médicament, car l'alcool peut aggraver les effets indésirables de ce médicament. N'oubliez pas que certains aliments et médicaments contiennent de l'alcool.

Grossesse et allaitement

Avant d'utiliser le méthylphénidate, indiquez à votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant:

- êtes sexuellement actifs. Votre médecin parlera avec vous de contraception;
- êtes ou pensez que vous pouvez être enceinte. Votre médecin décidera si vous ou votre fille devez utiliser le méthylphénidate;
- allaitez ou prévoyez d'allaiter. Il existe des informations limitées suggérant que le méthylphénidate passe dans le lait maternel humain. Par conséquent, votre médecin décidera si vous ou votre fille pouvez allaiter pendant que vous êtes sous méthylphénidate.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez ressentir des sensations de vertige, de la somnolence et des troubles de la vision lorsque vous prenez du méthylphénidate. Si de tels effets indésirables se manifestent, il peut être dangereux d'effectuer des activités à risque, comme conduire, utiliser des machines, circuler à vélo ou grimper dans des arbres, jusqu'à ce que vous soyez certains que vous ou votre enfant n'êtes pas susceptibles d'être touchés.

Informations importantes concernant certains composants du méthylphénidate

[À compléter au niveau national, le cas échéant]

... []...

3. COMMENT <PRENDRE> <UTILISER> LE METHYLPHENIDATE

... []...

Avant de commencer le traitement, chaque fois que vous changez de dose, puis au moins tous les six mois ou à chaque visite chez le médecin, ce dernier vous fera passer différents tests pour s'assurer que le méthylphénidate présente toujours une sécurité d'emploi et un bénéfice acceptables. Ces tests comprendront:

- la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque et l'enregistrement des résultats sur un diagramme, chaque fois que votre dose est modifiée, puis au moins tous les six mois ou à chaque visite;
- la mesure de votre taille, poids et appétit et l'enregistrement des résultats sur un diagramme, chaque fois que votre dose est modifiée, puis au moins tous les six mois ou à chaque visite;

- l'évaluation des symptômes psychiatriques, chaque fois que votre dose est modifiée, puis au moins tous les six mois ou à chaque visite.

Titration de la dose

Il est nécessaire de déterminer avec précision la dose au début du traitement par le méthylphénidate. La titration de la dose doit commencer à la dose la plus faible possible.

Il faut <toujours> <prendre> <utiliser> le méthylphénidate exactement de la manière que votre médecin vous a indiquée. Si vous n'êtes pas sûr, vous devez vérifier avec votre < médecin> <ou> <pharmacien>. <La dose habituelle est de ...>.

Si vous ou votre enfant ne vous sentez pas mieux avec ce médicament, votre médecin peut décider qu'il est nécessaire de prendre un autre traitement. Si l'état de votre enfant ne s'améliore pas après 1 mois de traitement par le méthylphénidate, informez-en votre médecin.

Traitement de longue durée

Il n'est pas nécessaire que le traitement par le méthylphénidate soit indéfini. Si le méthylphénidate est pris pendant plus d'un an, votre médecin doit arrêter votre traitement par le méthylphénidate pendant une courte période une fois par an, pour voir si le médicament est encore nécessaire. Vous ou votre enfant pouvez continuer à voir un bénéfice lorsque le méthylphénidate est arrêté de façon temporaire ou permanente. Cela peut se faire pendant les vacances scolaires.

Les patients sous traitement de longue durée (c'est-à-dire pendant plus de 12 mois) doivent être suivis avec attention, en particulier pour l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, le développement *de novo* ou l'aggravation de symptômes psychiatriques préexistants.

Abus

Il convient de surveiller votre enfant pour le risque de détournement, de mésusage et d'abus du méthylphénidate. Un abus de méthylphénidate de longue date peut entraîner une tolérance marquée, une dépendance psychologique, un comportement anormal, des épisodes psychotiques. Ce médicament n'est destiné qu'à vous ou à votre enfant. Il ne doit être utilisé que sur prescription d'un médecin et ne doit donc être donné à personne d'autre. Il peut être nocif pour d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que votre enfant.

Si vous avez < pris> <utilisé> plus de méthylphénidate que vous n'auriez dû

Si vous ou votre enfant avez pris trop de comprimés, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche et indiquez-leur combien de comprimés ont été ingérés.

Les signes d'une surdose peuvent être: vomissements, agitation, frissons, augmentation des mouvements incontrôlés, contractions des muscles, crises (pouvant être suivies d'un coma), sensation de bonheur extrême, confusion (confusion grave), hallucinations (fait de voir, de sentir ou d'entendre des choses qui ne sont pas réelles), transpiration, rougissement, maux de tête, fièvre élevée, modifications des battements cardiaques (ralentis, accélérés ou irréguliers), tension artérielle élevée, pupilles dilatées et sécheresse du nez et de la bouche.

Si vous oubliez de <prendre> <utiliser> le méthylphénidate

<Vous ou votre enfant devez prendre la dose suivante à l'heure convenue. Ne prenez jamais de double dose pour compenser < le comprimé> < la dose> oublié(e) < ...>.>

Si vous arrêtez < de prendre> <d'utiliser> le méthylphénidate

L'administration des comprimés ne doit pas s'arrêter brusquement. Vous devez scrupuleusement suivre les conseils de votre médecin. Une surveillance attentive est nécessaire pendant le sevrage, car il peut démasquer une dépression, ainsi qu'une suractivité chronique.

<Si vous avez toute autre question concernant l'utilisation de ce produit, contactez votre <médecin> <ou> <pharmacien>.>

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS?

Comme tous les médicaments, le méthylphénidate peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables est évaluée comme suit:

Très fréquent (plus d'une personne sur 10)
Fréquent (moins d'une personne sur 10, mais plus d'une personne sur 100)
Peu fréquent (moins d'une personne sur 100, mais plus d'une personne sur 1000)
Rare (moins d'une personne sur 1000, mais plus d'une personne sur 10 000)
Très rare (moins d'une personne sur 10 000)
Fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants: nervosité, somnolence et maux de tête.

Certains effets indésirables pourraient être **graves**. Si vous souffrez d'un effet indésirable ou si vous vous inquiétez au sujet d'un des effets indésirables ci-dessous, **parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien**:

- changements graves de l'humeur ou de la personnalité
- manie
- troubles psychotiques, y compris hallucinations visuelles, tactiles ou auditives ou illusions
- palpitations, douleur inexplicable affaiblissante dans la poitrine, respiration courte (ces effets peuvent parfois être les signes d'une maladie cardiaque)
- paralysie ou mouvements et vision réduits, difficultés à parler (pourraient être les symptômes d'une vasculite cérébrale).

Effets sur la croissance et la maturation

Lorsqu'il est utilisé pendant une période prolongée, le méthylphénidate peut provoquer un retard de croissance (gain de poids et/ou de taille) chez certains enfants. Votre médecin surveillera donc attentivement votre taille et votre poids ou ceux de votre enfant et si vous ou votre enfant mangez bien. Si vous ou votre enfant ne présentez pas une croissance ou une prise de poids normale, votre traitement par le méthylphénidate ou celui de votre enfant peut être arrêté pendant une courte durée.

Autres effets indésirables:

Infections et infestations

Fréquent: rhinopharyngite

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rares: anémie, leucopénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique

Fréquence inconnue: pancytopénie

Affections du système immunitaire

Peu fréquents: réactions d'hypersensibilité telles qu'un œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, gonflement auriculaire, dermatoses bulleuses, dermatites exfoliatives, urticaire, prurit, éruptions érythémateuses et autres

Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Fréquents: anorexie, diminution de l'appétit, ralentissement modéré de la croissance et de la prise de poids lors d'une utilisation prolongée chez les enfants*

Affections psychiatriques*

Très fréquents: insomnie, nervosité

Fréquents: anorexie, labilité émotionnelle, agressivité*, agitation*, anxiété*, dépression*, irritabilité, comportement anormal

Peu fréquents: troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, modification de l'humeur, sautes d'humeur, agitation, pleurs, tics*, aggravation de tics préexistants ou syndrome de Tourette*, hypervigilance, trouble du sommeil

Rares: manie*, désorientation, troubles de la libido

Très rares: tentative de suicide (y compris suicide accompli)*, humeur déprimée passagère*, pensée anormale, apathie, comportements répétitifs, surconcentration

Fréquence inconnue: illusions*, troubles de la pensée*, état de confusion

Affections du système nerveux

Très fréquents: maux de tête

Fréquents: sensation de vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence

Peu fréquents: sédation, tremblements

Très rares: convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible, syndrome neuroleptique malin (SNM: les cas mentionnés étaient peu documentés et le plus souvent, les patients recevaient également d'autres médicaments, de sorte que le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).

Fréquence inconnue: affections cérébrovasculaires* (y compris vasculite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), crise de convulsions de type «grand mal»*, migraine

Affections oculaires

Peu fréquents: diplopie, vision floue

Rares: difficultés d'accommodation visuelle, mydriase, trouble de la vision

Affections cardiaques*

Fréquents: arythmie, tachycardie, palpitations

Peu fréquent: douleur dans la poitrine

Rare: angine de poitrine

Très rares: arrêt cardiaque, infarctus du myocarde

Fréquence inconnue: tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles

Affections vasculaires*

Fréquent: hypertension

Peu fréquent:

Très rares: artérite et/ou occlusion cérébrale, froideur périphérique, phénomène de Raynaud

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: toux, douleur pharyngolaryngée

Peu fréquent: dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquents: douleurs abdominales, diarrhée, nausées, embarras gastrique et vomissements – *{à inclure dans la notice pour les formulations à libération non modifiée:}* «ces effets surviennent habituellement au début du traitement et peuvent être atténués par une prise concomitante de nourriture», sécheresse de la bouche

Peu fréquent: constipation

Affections hépatobiliaires

Peu fréquents: augmentations des enzymes hépatiques

Très rares: fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: alopecie, prurit, éruption, urticaire

Peu fréquents: œdème angioneurotique, dermatoses bulleuses, dermatites exfoliatives

Rares: hyperhidrose, éruption maculaire, érythème

Très rares: érythème polymorphe, dermatite exfoliative, éruption médicamenteuse fixe

Affections musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os

Fréquent: arthralgie

Peu fréquents: myalgie, contractions musculaires

Très rares: crampes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquents: hématurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare: gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents: pyrexie, retard de croissance lors d'une utilisation prolongée chez les enfants*

Peu fréquents: douleur dans la poitrine, fatigue

Très rares: mort cardiaque subite*

Fréquence inconnue: gêne dans la poitrine, hyperpyrexie

Investigations

Fréquents: modifications de la tension artérielle et du rythme cardiaque (en général une augmentation)*, diminution de poids*

Peu fréquents: murmure cardiaque*, augmentation des enzymes hépatiques

Très rares: augmentation des phosphatases alcalines sanguines et de la bilirubine sanguine, diminution du nombre de plaquettes, nombre anormal de globules blancs

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

... []...

Annexe 6 :

Lettre aux professionnels de santé

Rappel des conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation des médicaments contenant du méthylphénidate ainsi que des recommandations de surveillance de ses effets indésirables



Lettre aux professionnels de santé

septembre 2012

Information destinée aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens

Rappel des conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation des médicaments contenant du chlorhydrate de méthylphénidate¹ ainsi que des recommandations de surveillance de ses effets indésirables.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Les médicaments contenant du méthylphénidate sont indiqués dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant et l'adolescent. 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, l'Afssaps a mis en place en 2006 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Le bilan de ce suivi met en évidence la survenue d'effets indésirables nécessitant une surveillance particulière ainsi que l'existence d'un mésusage et le non respect de certaines règles de prescription et de délivrance.

A la demande de l'ANSM, les laboratoires commercialisant ces médicaments rappellent donc leurs conditions de prescription et de délivrance, ainsi que les recommandations pour instaurer et surveiller un traitement par méthylphénidate.

Conditions de prescription et de délivrance

- **La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes hospitaliers et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie.**
Cette prescription est valable un an au maximum. Les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin. Lors d'un renouvellement, le méthylphénidate ne peut être délivré par le pharmacien que sur présentation simultanée de l'ordonnance de renouvellement et de l'original de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an. En l'absence de l'une des deux ordonnances, le renouvellement est interdit.
- **Le méthylphénidate est un stupéfiant.** En conséquence :
 - la prescription des médicaments en contenant est limitée à 28 jours et doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée,
 - la posologie, la durée de traitement et les quantités prescrites doivent être indiquées en toutes lettres,
 - la délivrance est exécutée dans sa totalité uniquement si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir,
 - le renouvellement de la délivrance de la même prescription est strictement interdit.
 - une copie de chaque ordonnance doit être archivée par le pharmacien pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires sur l'ordonnance.
- Le méthylphénidate pouvant faire l'objet d'un mésusage, d'un usage détourné ou abusif, **le médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien**, indiqué par le patient, qui sera chargé de la délivrance.

¹ RITALINE®, CONCERTA® LP, QUASYM® et autres

Instauration et surveillance du traitement par méthylphénidate

Dans le traitement du TDAH, une prise en charge éducative, psychologique et sociale appropriée est nécessaire. Lorsque les mesures éducatives et psychosociales seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire le méthylphénidate devra se fonder sur un diagnostic établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 après une anamnèse et une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

Une anamnèse complète doit documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, et les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicable ou d'arythmie maligne.

Pendant le traitement par méthylphénidate, une surveillance continue est nécessaire. De plus, il convient de réévaluer régulièrement l'utilité pour le patient du traitement prolongé (plus de 12 mois) en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de méthylphénidate.

Risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires

- Le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires (incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique; cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies) et cérébrovasculaires (anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral). En conséquence, l'état cardiovasculaire du patient doit être vérifié et évalué avant de prescrire le méthylphénidate. Le patient doit être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Un examen cardiaque spécialisé devra ensuite être réalisé si les résultats initiaux font suspecter une cardiopathie ou de tels antécédents.
- Lors du traitement, la pression artérielle et le pouls doivent ensuite être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois.
La prudence est indiquée chez les patients où une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.
En cas de palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexplicée, difficulté à respirer ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque au cours du traitement par méthylphénidate, un examen cardiaque par un spécialiste doit être rapidement réalisé.

Risques neuropsychiatriques

- Le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients présentant un diagnostic ou des antécédents de dépression sévère, une anorexie mentale ou des troubles anorexiques, des tendances suicidaires, des symptômes psychotiques, des troubles de l'humeur sévères, une manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline).
- Lors du traitement, une évaluation doit être menée à chaque adaptation posologique, puis à chaque visite et au moins tous les 6 mois afin de surveiller la survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques tels que dépression, idées suicidaires, agressivité, anxiété, agitation, psychose et épisodes maniaques.
Les patients ayant des idées ou un comportement suicidaire au cours du traitement doivent être immédiatement examinés par leur médecin. L'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente devra être prise en considération et un possible lien de causalité avec le méthylphénidate devra être envisagé. Son traitement pourra être nécessaire et il conviendra alors d'envisager l'arrêt du traitement par méthylphénidate.

Effet sur la croissance

- Le poids et la taille du patient doivent être mesurés de manière précise et être notés sur une courbe de croissance avant le début du traitement, puis au moins tous les 6 mois.

Usage détourné et mésusage

- Le risque d'usage détourné, de mésusage, d'abus ou dépendance de méthylphénidate doit être surveillé.

Notifications

Lors de la prescription de méthylphénidate, nous vous recommandons de prêter attention aux précautions et mises en garde spéciales mentionnées ci-dessus et nous vous rappelons que tout effet indésirable, en particulier grave ou inattendu, y compris ceux qui pourraient se produire à long terme (même après l'arrêt du traitement), doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit être signalé au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®.

Enfin, vous pouvez vous reporter à l'information produit complète et à la notice d'information pour le patient des médicaments prescrits à base de méthylphénidate (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>).



Sylvie GAUTHIER-DASSENOY
Pharmacien Responsable



Florence DENONAIN
Pharmacien Responsable



Agnès BLANCHARD
Pharmacien responsable

Annexe 7 :

Brochure d'information à destination des patients et de leur famille : *Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate*

LE MÉTHYLPHÉNIDATE EST SOUMIS À DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE PARTICULIÈRES

Sa prescription initiale et ses renouvellements annuels doivent être faits à l'hôpital. Ils sont réservés aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie. Les renouvellements mensuels d'ordonnance peuvent quant à eux être effectués par tout médecin exerçant en ville ou à l'hôpital.

La prescription s'effectue sur une ordonnance sécurisée et est limitée à 28 jours.

Vous devrez préciser à votre médecin le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance, celui-ci devra l'inscrire sur l'ordonnance.

Votre médecin devra indiquer la posologie, la durée de traitement et les quantités prescrites en toutes lettres sur l'ordonnance.

La délivrance est exécutée dans sa totalité par votre pharmacien uniquement si elle est présentée **dans les 3 jours** suivant la date indiquée sur l'ordonnance. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir. Lors des renouvellements mensuels de traitement, les deux ordonnances doivent être présentées au pharmacien (ordonnance initiale du spécialiste et ordonnance de renouvellement faite par tout médecin).

Déclaration des effets indésirables

Il est important de prévenir les professionnels de santé qui vous entourent si vous pensez que ce médicament est à l'origine d'un effet indésirable (réaction non voulue). Vous avez la possibilité de déclarer vous-même un effet indésirable en remplissant un formulaire disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (www.ansm.sante.fr) et en l'envoyant au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de votre région (dont les coordonnées sont indiquées au dos du formulaire de déclaration), mais il est fortement recommandé d'en parler préalablement à votre médecin ou votre pharmacien.

VOUS et ...
le traitement du trouble
déficit de l'attention/
hyperactivité (TDAH)
par méthylphénidate

Ce qu'il faut savoir avant de commencer le traitement

Votre médecin vient de proposer le méthylphénidate pour votre enfant. Ce médicament est indiqué chez l'enfant de 6 ans et plus dans la prise en charge du Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité (TDAH), en complément des mesures éducatives, psychologiques et sociales appropriées déjà proposées ou mises en place. Le TDAH est défini à partir de différents symptômes que sont le déficit de l'attention, l'hyperactivité motrice et l'impulsivité. Ces symptômes entraînent une gêne fonctionnelle chez l'enfant à l'école, lors des activités de loisir ou à la maison. Le traitement par méthylphénidate a ainsi pour objectif d'améliorer la concentration de votre enfant et d'agir sur ses capacités attentionnelles.

Comme tous les médicaments, le méthylphénidate peut être responsable d'effets indésirables et ne doit pas être prescrit dans certaines situations présentées ci-après.

Aussi, avant de commencer le traitement, il est important de discuter avec votre médecin de ces situations et des risques associés au traitement et décrits dans cette plaquette.

Une attention particulière doit être portée sur certains effets graves.

RISQUES POUR LA SANTÉ MENTALE OU LE COMPORTEMENT (RISQUES NEUROPSYCHIATRIQUES)

> Avant le traitement, signalez à votre médecin :

- toute autre maladie pour laquelle votre enfant serait déjà pris en charge;
- tout trouble de la santé mentale, du comportement, de l'humeur ou de l'appétit, chez votre enfant et y compris dans sa famille.

> Pendant le traitement, signalez rapidement à votre médecin la survenue ou l'aggravation :

- de tics moteurs : contractions répétées, difficiles à contrôler de certaines parties du corps;
- de tics verbaux : répétition de sons et de mots;
- d'une agressivité ou d'un comportement hostile;
- d'une agitation, d'une anxiété ou d'une tension nerveuse;
- d'un manque d'appétit ou d'un refus de se nourrir;
- d'hallucinations (voir, entendre ou sentir des choses qui ne sont pas réelles) ou d'illusions (perceptions déformées de sensations réelles);
- de signes de type paranoïaque (méfiance, susceptibilité exagérée, jugement faux, interprétation hâtive);
- de signes évoquant une dépression (grande tristesse, désespoir, impression d'inutilité, culpabilité);
- de sautes d'humeur ou de modification de l'humeur (notamment des symptômes correspondant à une surexcitation physique et psychique).

Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'idées ou de comportement suicidaires.

RISQUES DE RETARD DE CROISSANCE ET DE DIMINUTION DE PRISE DE POIDS

Le méthylphénidate pourrait ralentir la croissance et la prise de poids. Il est donc nécessaire de surveiller le poids et la taille avant le début du traitement puis au moins tous les 6 mois. Lorsque le traitement est pris sur l'année, il convient de l'arrêter pendant 2 mois pour rattraper ces retards, le cas échéant.

Médicaments concernés à base de méthylphénidate : Ritaline, Concerta, Quasym.

RISQUES POUR LES VAISSEaux DU CŒUR ET DU CERVEAU (RISQUES CARDIOVASCULAIRES ET CÉRÉBROVASCULAIRES)

> Avant le traitement, signalez à votre médecin :

- si vous êtes suivi par un cardiologue;
- et
- tout problème cardiaque, chez votre enfant mais aussi dans sa famille (crise cardiaque, insuffisance cardiaque, affection cardiaque à la naissance...), ainsi que l'existence de mort subite inexpliquée;
- toute affection des vaisseaux sanguins du cerveau (accident vasculaire cérébral, anévrisme cérébral, inflammation des vaisseaux, vascularite...).

> Pendant le traitement, signalez rapidement à votre médecin la survenue de :

- palpitations, douleurs dans la poitrine, perte de connaissance inexpliquée, difficultés à respirer;
- maux de tête sévères, engourdissement, faiblesse ou paralysie d'un membre, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.

MÉSUSAGE (UTILISATION NON CORRECTE) ET DÉPENDANCE

Lorsque le méthylphénidate n'est pas utilisé dans le strict respect de la prescription du médecin, il peut entraîner un comportement anormal, des hallucinations, des idées délirantes, une dépendance (impossibilité de se passer de consommer une substance sous peine de souffrance physique et/ou psychique ou d'une altération du fonctionnement social) et une accoutumance (manque d'efficacité des doses usuelles à l'origine d'une augmentation progressive de celles-ci pour obtenir le même effet).

Prévenez votre médecin si vous observez de tels effets pendant le traitement.

Un suivi régulier du traitement permet de prévenir ces éventuels effets indésirables :

- **il est nécessaire de surveiller la tension artérielle, la fréquence cardiaque (rythme des battements du cœur), la taille, le poids et de rapporter toute autre sensation inhabituelle ou changement d'humeur ou de comportement;**
- **la durée de traitement doit être limitée. Le médecin pourra arrêter le traitement au moins une fois par an pour savoir si le médicament est encore nécessaire ou s'il peut être arrêté.**

Title, summary and keywords

Attention Deficit Hyperactivity Disorder: toward better care in Europe and especially in France

ADHD is characterized by a deficiency of self-regulation processes that allow optimal adaptation of the behavior of the person to environment. This problem is due to a deficiency of dopamine and noradrenalin. The psychosocial environment also influences the natural history of the disorder. The health care of ADHD is twofold: psycho-educational treatment and specific drug treatment with methylphenidate. The coming over the market of the prolonged release forms of this molecule was followed by a significant increase in sales of the medicines and a sudden occurrence of adverse events related to the products. The EC submitted a referral to the CHMP under the Article 31 of Directive 2001/83/EC to assess the safety of treatment with methylphenidate. This European referral has: harmonized the product information to optimize the safe use of the medicines, has led studies to better understand the long-term adverse effects and has implemented a risk management plan including educational materials for prescribers. In France, these measures were completed by appropriate and supervised communication addressed directly to healthcare professionals to better inform them about ADHD and its treatment with methylphenidate as well as an information booklet for patients. These actions are intended to decrease the ADHD diagnosis period, to propose a specific treatment for every hyperactive and to prevent abuses. They all contribute to the same goal: to improve the social, family and scholar or professional integration of people with ADHD.

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) ; Care ; Methylphenidate ; Referral ; Risk management plan ; Europe ; France

Résumé :

Le TDAH est caractérisé par une déficience des processus d'autocontrôle qui permettent une adaptation optimale du comportement de l'individu à son environnement. Ce problème est dû à un déficit en dopamine et noradréline. L'environnement psychosocial influe également sur l'évolution naturelle du trouble. La prise en charge du TDAH est donc double : traitement psycho-éducatif et traitement médicamenteux spécifique par méthylphénidate. L'arrivée des formes à libération prolongée de cette molécule sur le marché a été suivie d'une importante augmentation des ventes des médicaments et d'une brusque survenue des effets indésirables liés aux produits. La CE a déposé une saisine au CHMP en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour qu'une procédure d'arbitrage soit mise en place afin d'évaluer la sécurité d'un traitement par méthylphénidate. Cette procédure d'arbitrage menée au niveau européen a permis l'harmonisation de l'information produit pour optimiser la sécurité d'utilisation des médicaments, la conduite d'études pour mieux connaître les effets indésirables à long terme et la mise en place d'un plan de gestion des risques incluant du matériel d'éducation pour les prescripteurs. En France, ces mesures ont été complétées par une communication adaptée et encadrée, directement adressée aux professionnels de santé pour mieux les informer sur le TDAH et sa prise en charge par méthylphénidate ainsi que par une brochure d'information destinée aux patients. Ces différentes actions ont pour objectif de réduire le délai de diagnostic du TDAH, de proposer une prise en charge spécifique et adaptée à chaque hyperactif et enfin d'éviter diverses dérives. Elles concourent toutes à la même finalité : améliorer l'insertion sociale, familiale et scolaire ou professionnelle des personnes présentant un TDAH.

Discipline :

Pharmacie – Industrie - Affaires Réglementaires

Mots clés :

Trouble Déficitaire de l'Attention / Hyperactivité (TDAH) ; Prise en charge ; Méthylphénidate ; Procédure d'arbitrage ; Plan de gestion des risques ; Europe ; France