



**HAL**  
open science

## Évaluation du rapport bénéfice/risque du méthylphénidate

Jean-Philippe Chiara

► **To cite this version:**

Jean-Philippe Chiara. Évaluation du rapport bénéfice/risque du méthylphénidate. Sciences pharmaceutiques. 2005. dumas-01202438

**HAL Id: dumas-01202438**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01202438v1>**

Submitted on 21 Sep 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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



*1<sup>er</sup> exemplaire*

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**

**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

**ANNEE 2005**

**THESE N°** *7047*

**EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE / RISQUE DU  
METHYLPHENIDATE**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT**

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2005

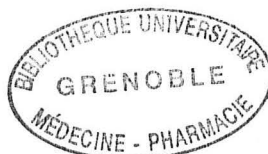
par

Jean-Philippe CHIARA

Né le 03 août 1979, à Albertville

EXAMINATEURS DE LA THESE

M le Dr. Michel MALLARET.....*Président* Directeur  
M le Doyen Pr. Pierre DEMENGE.....*Directeur* Président  
M Nicolas EUDES, Docteur en pharmacie..... Juge



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

---

**ANNEE 2005**

**THESE N°**

**EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE / RISQUE DU  
METHYLPHENIDATE**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
**DIPLOME D'ETAT**

---

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2005

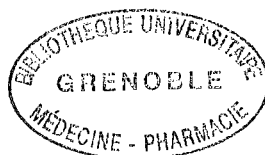
par

Jean-Philippe CHIARA

Né le 03 août 1979, à Albertville

EXAMINATEURS DE LA THESE

M le Dr. Michel MALLARET.....Directeur  
M le Doyen Pr. Pierre DEMENGE.....Président  
M Nicolas EUDES, Docteur en pharmacie.....Juge



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE  
Vice-Doyenne : Mme A. VILLET

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>BENOIT-GUYOD</b>	Jean-Louis	(Emérite)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Biophysique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie / Biotechnologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Biophysique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie Organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

## MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie
<b>ALLENET</b>	Benoit	Pharmacie Clinique
<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie
<b>CARON</b>	Cécile	Biologie Moléculaire
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
<b>DELETRAZ</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
<b>DEMEILLERS</b>	Christine	Biochimie
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bioorganique
<b>DIJOUX-FRANCA</b>	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Virologie
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie
<b>FAURE-JOYEUX</b>	Marie	Physiologie-Pharmacologie
<b>FOUCAUD-GAMEN</b>	Jacqueline	Immunologie
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
<b>GERMI</b>	Raphaële	Bactériologie
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie - Pharmacologie
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique
<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique - Cryptogamie
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique
<b>RICHARD</b>	Jean-Michel	
<b>RIONDEL</b>	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
<b>SEVE</b>	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
<b>VILLEMAIN</b>	Danielle	Mathématiques / Informatique
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique
<b>PROFESSEUR AGREGE (PRAG)</b>		
<b>ROUTABOUL</b>	Christel	Chimie Générale

# EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE / RISQUE DU METHYLPHENIDATE

	Pages
<b>Remerciements</b>	4
<b>Abréviations</b>	5
<b>Introduction</b>	6
<b>1. Présentation du produit</b>	7
<b>1.1.Historique du Méthylphénidate</b>	8
<b>1.2.Mécanisme d'action</b>	12
1.2.1. Sélectivité du méthylphénidate	13
1.2.2. Action sur le système dopaminergique	14
1.2.3. Action sur le système noradrénergique	18
1.2.4. Facilitation de la libération des neurotransmetteurs	19
1.2.5. Action sur la monoamine-oxydase	20
1.2.6. Action en post-synaptique	20
1.2.7. Action sur les flux sanguins cérébraux	21
1.2.8. Relation structure/activité	22
<b>1.3.Pharmacocinétique</b>	22
1.3.1. Absorption	22
1.3.2. Distribution	23
1.3.3. Métabolisme	24
1.3.4. Elimination	24
<b>1.4.Contre-indications, précautions d'emplois et interactions médicamenteuses</b>	25
1.4.1. Contre-indications	25
1.4.2. Précautions d'emplois	26
1.4.3. Interactions médicamenteuses	27
<b>1.5.Indications</b>	30
1.5.1. Utilisation dans le cadre de l'AMM	30
1) Le Trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention	30
2) La narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et chez l'enfant de plus de six ans.	36
1.5.2. Utilisation hors AMM	38
1) En soins palliatifs	38
a) La fatigue liée au cancer	39

b) La dépression	46
c) Le Méthylphénidate et le traitement analgésique	52
d) Le déficit cognitif secondaire au traitement anticancéreux	55
2) Après traumatisme crânien (lors de la rééducation)	56
<b>2. Discussion sur les intérêts thérapeutiques avérés ou potentiels du méthylphénidate.</b>	65
<b>2.1.Chez l'enfant et l'adolescent THADA</b>	65
2.1.1. Efficacité	65
2.1.2. Diminution de la tendance à l'abus de drogue et/ou d'alcool	67
2.2.Après traumatisme crânien	67
2.3.Dans le cadre de la dépression rebelle	69
2.4.Chez le cancéreux	72
<b>3. Discussion sur les difficultés et complications rencontrées avec le Méthylphénidate</b>	74
<b>3.1.Mise en place du traitement</b>	74
3.1.1. Statut, conditions de prescription et de délivrance	74
3.1.2. Posologies utilisées	75
3.1.3. Difficulté de diagnostic et diagnostic différentiel dans le cadre de l'AMM	77
1) THADA	77
2) Narcolepsie	78
<b>3.2.Effets indésirables/tolérance/accoutumance</b>	78
3.2.1. Tolérance, effets secondaires	78
3.2.2. Données de pharmacovigilance française	83
<b>3.3.Potentiel d'abus</b>	88
3.3.1. Bases pharmacologiques de l'effets stimulant du Méthylphénidate et du potentiel d'abus	88
3.3.2. Arrêt du traitement, dépendance	92
<b>3.4.Surdosage</b>	94
<b>Conclusion</b>	96



**Bibliographie**

98

**Annexes**

110

**Serment des Apothicaires**

113

## **Remerciements**

Je tiens à remercier pour leur soutien : mes parents, ma sœur et toute ma famille ; pour leur aide les docteurs Mallaret , Laval, Laurent du CHU de Grenoble et pour leur disponibilité le doyen de l'université de pharmacie de Grenoble Pr. Demenge et Mr. Eudes docteur en pharmacie.

## **Abréviations utilisées**

**AD** : adrénaline

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**AMP** : amphétamine

**ATU** : Autorisation Temporaire d'utilisation

**DA** : dopamine

**Fatigue l.a.c** : fatigue liée au cancer

**GCS** : échelle de coma de Glasgow

**IMAO** : inhibiteur de la monoamine oxydase

**ISRS** : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

**MPH = MP** : Méthylphénidate

**NA** : noradrénaline

**PIH** : prescription initiale hospitalière

**RCP** : Résumé Caractéristiques Produit

**TEP** : tomographie par émission de positrons

**THADA/ADHD** : trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention

# EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE / RISQUE DU METHYLPHENIDATE

## Introduction

Le Chlorhydrate de méthylphénidate est commercialisé en France depuis 1996 dans l'indication du Trouble de l'Hyperactivité avec Déficit de l'Attention (THADA) chez l'enfant de plus de six ans, sans limite supérieure d'âge ; en 2000 l'AMM a été étendue à la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil (Modiodal®) chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Actuellement, de nombreuses études tendent à montrer une efficacité du méthylphénidate dans d'autres indications : en soins palliatifs chez le patient cancéreux en phase terminale, en cas de dépression rebelle et après traumatisme crânien lors de la rééducation.

Dans une première partie, les propriétés du méthylphénidate sont présentées, ainsi que ses indications dans le cadre d'une AMM et hors AMM, lors d'essais cliniques.

La deuxième partie sera consacrée aux intérêts thérapeutiques du méthylphénidate aujourd'hui dans les différentes indications présentées.

La dernière partie de ce travail tentera de définir les difficultés à initier un traitement par méthylphénidate. La difficulté de diagnostic, les effets indésirables, l'accoutumance et le potentiel d'abus seront détaillés ici.

## 1. Présentation du produit

Le méthylphénidate (MPH) est un dérivé de la pipéridine chimiquement et pharmacologiquement proche de l'amphétamine, très lipophile, il pénètre donc facilement la barrière hématoencéphalique et possède donc une action centrale.

L'amphétamine et les amphetaminiques appartiennent au groupe des psychostimulants : selon la classification de Delay et Deniker, les psychostimulants sont dénués d'action sur l'humeur et agissent sur la vigilance. Leur définition est essentiellement fonction de leurs propriétés cliniques communes, à savoir :

- stimulation de la vigilance, activité d'éveil,
- stimulation des fonctions intellectuelles,
- stimulation de l'activité générale,
- effet anorexigène,
- effet euphorisant.

Cette classe distingue des stimulants mineurs, comme la caféine, la théine, la nicotine, la vitamine P... et des stimulants majeurs, comme la cocaïne, les amphétamines et leur dérivés (ecstasy, dexamphétamine...). En France, tous les médicaments amphetaminiques ont été retirés du marché.

Ces molécules représentent un groupe homogène sur les plans cliniques et pharmacologiques.

Le méthylphénidate est un dérivé amphetaminique du groupe des nooanaleptiques. C'est une amine hétérocyclique comme la pémoline. Il appartient à la série des phényl-éthylamines, structure de base des molécules sympathomimétiques. La nomenclature exacte du

méthylphénidate est  $\alpha$ -pipéridine 2 acétate de méthyle (cf. Figure 1). Le produit utilisé est le chlorhydrate de méthylphénidate (MPH).

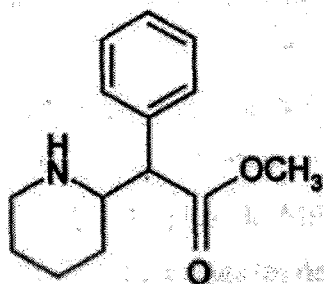


Figure 1. Structure chimique du méthylphénidate

### 1.1. Historique du méthylphénidate

Historiquement, les amphétamines ont été employées dans toutes sortes de pathologies, en particulier psychiatriques. Cité dans une revue de 2001, Bradley fut le premier, en 1937, à décrire les effets de la DL amphétamine chez 30 enfants placés en institution. Ces enfants étaient âgés de 5 à 14 ans et étaient atteints de troubles de l'attention, d'hyperactivité et de labilité émotionnelle, sans déficit de l'intelligence. Il fut le premier auteur à introduire la notion d'effet paradoxal. En effet, il lui semblait paradoxal qu'un médicament connu comme un stimulant global, puisse avoir un effet «sédatif» chez plus de la moitié de ces enfants [138].

Le méthylphénidate, a été synthétisé en 1944 à Bâle dans les laboratoires de recherche de Ciba, par le Dr Panizzon. Ce produit est aujourd'hui commercialisé par le laboratoire Novartis, issu de la fusion de Ciba et Sandoz en 1996, sous le nom de Ritaline®. La Ritaline® a été mise sur le marché en 1954 en Suisse et en Allemagne, introduite en 1956 aux Etats-Unis et seulement en 1979 au Canada. En 1954, la publicité de Ritaline®, employée comme psychotonique, fut la suivante: « elle reconforte et stimule - avec

mesure ». On lui reconnaît à l'époque les indications suivantes [149] :

- fatigue chronique
- léthargie
- états dépressifs
- sénilité
- psychose associée à une dépression
- narcolepsie

Par ailleurs, selon la recommandation de l'époque, les sujets sains pouvaient en profiter aussi pour « être pleinement en forme le lendemain d'une nuit blanche passée à réfléchir ». Le médecin pouvait également en obtenir un échantillon en échangeant le bon pour un emballage original de Ritaline® reçu avec l'information sur le produit et se convaincre par lui-même de son efficacité. En 1954, l'utilisation de Ritaline® comme antidépresseur et anorexigène est publiée. A cette époque, le médicament était délivré sans ordonnance dans les pharmacies allemandes, alors qu'en Suisse, dès le début, Ritaline® a été délivrée uniquement sur ordonnance et a été mis plus tard sur le même plan que les stupéfiants en ce qui concerne les modalités de prescription.

A partir des années 60, des centaines d'études furent publiées. Face à des résultats cliniques plus que satisfaisants et malgré un manque d'information sur d'éventuels effets indésirables à long terme, l'utilisation des psychostimulants aux Etats-Unis ne cessa d'augmenter .

Dans un livre de 1961, la Ritaline® est énumérée parmi les toniques, à côté de la caféine, de la gelée royale, de la lécithine et de l'extrait de malt.

Ses indications communes sont la narcolepsie, et le syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention chez l'enfant de plus de six ans, sans limite supérieure d'âge. Le syndrome

d'hyperactivité a été la première indication en France en 1996, c'est en novembre 2000 qu'il a reçu une extension d'indication pour la narcolepsie. Actuellement, dans le monde entier le méthylphénidate est soumis au décret de prescription des stupéfiants.

On estime aujourd'hui, que 1,5 million d'enfants/an ou 2,8% de la population d'âge scolaire aux Etats-Unis sont traités par un médicament stimulant. La plupart d'entre eux ont entre 5 et 12 ans, mais récemment la prescription de stimulants pour adolescents et adultes a augmenté. Le traitement se révèle efficace sur le comportement et les performances scolaires dans 73 à 77% des cas selon les auteurs.

Bien que le mécanisme d'action de ce médicament n'ait jamais été clairement élucidé, plusieurs hypothèses ont été émises à la suite de différents travaux in vitro, sur l'animal ou encore sur l'Homme. Il exerce de nombreux effets sur les systèmes monoaminergiques centraux.

- **Spécialités actuellement commercialisées**

De nouvelles spécialités contenant du chlorhydrate de méthylphénidate ont obtenu une AMM sont actuellement commercialisées: Ritaline LP® et Concerta LP®.

Le tableau suivant présente certaines caractéristiques de ces médicaments et les compare à celles de la Ritaline® (méthylphénidate) à libération immédiate.



Tableau I. Spécialités renfermant du méthylphénidate et disposant d'une AMM en France

Spécialité	Ritaline®	Ritaline LP®	Concerta LP®
Principe actif	chlorhydrate de méthylphénidate		
Forme	comprimé	Gélule à libération prolongée	Comprimé à libération prolongée
Dosage	10mg	20mg, 30mg, 40mg	18mg, 36mg, 54mg
Indication	trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité		
	chez l'enfant de plus de six ans sans limite supérieure d'âge		Chez l'enfant de plus de six ans et l'adolescent
	narcolepsie	/	/
Laboratoire	Novartis Pharma SAS		Janssen-Cilag
Date d'AMM	31 juillet 1995 1999 (narcolepsie)	5 mai 2003	28 mars 2003
Commercialisation	23 septembre 1996	à venir	
SMR	Important dans les deux indications	important	
ASMR	Importante (type II) dans les deux indications	Mineure (type IV) en terme de commodité d'emplois par rapport au MPH à libération immédiate	
Prescription	<ul style="list-style-type: none"> <li>ordonnance sécurisée limitée à 28 jours</li> <li>PIH à validité d'un an par spécialistes et/ou services spécialisés en neurologie, psychiatrie, pédiatrie, et</li> </ul>		
	Centre du sommeil	pédopsychiatre	
Dispensation	par un pharmacien d'officine sur présentation de la prescription initiale hospitalière ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée d'une prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an		

Ces deux nouvelles formes à libération prolongée utilisent des technologies de libération du principe actif différentes, pour libérer le chlorhydrate de MPH à une vitesse contrôlée.

Les gélules Ritaline LP® utilisent le système SODAS (spheroidal oral drug absorption system). Ces gélules renferment des grains de deux sortes: des grains à libération immédiate qui contiennent la moitié de la dose de MPH, et des grains enrobés de polymères, à libération retardée de 4 heures, contenant l'autre moitié de la dose. Cette formulation serait équivalente à deux prises (matin et midi) de méthylphénidate.

Les comprimés Concerta LP® utilisent le système OROS (osmotic release oral system).

Le système, qui ressemble à un comprimé traditionnel, comprend un noyau en trois couches qui incluent deux épaisseurs renfermant le principe actif et les excipients et une épaisseur renfermant des composants à activité osmotique. L'enveloppe externe, qui contient 22% de la dose de MPH, permet une libération immédiate. Après dissolution de cette couche, l'eau traverse la membrane et pénètre jusqu'au noyau du comprimé. L'expansion des excipients en polymère à activité osmotique force la libération du MPH par un orifice perforé au laser. La membrane contrôle la vitesse de pénétration de l'eau dans le noyau du comprimé, ce qui contrôle à son tour la libération du MPH. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues 6 à 8 heures après la prise du comprimé. Cette formulation équivaldrait à trois prises journalières de méthylphénidate (matin, midi et 16h).

## **1.2.Mécanisme d'action**

Dans les années soixante dix, différentes études ont tenté d'établir ce ou ces mécanismes.

Le MPH bloque la recapture au niveau présynaptique de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine, et son action sur les transporteurs dopaminergiques et

noradrénergiques serait responsable des effets thérapeutiques. Le Vidal (2005) [152] indique d'ailleurs que le méthylphénidate est un stimulant modéré du système nerveux central, qui agirait en augmentant la concentration de dopamine et de noradrénaline dans la fente synaptique ; son effet serait dû à l'activation de la formation réticulée du tronc cérébral, ainsi que du cortex. D'autres hypothèses concernent l'action du MPH sur la monoamine oxydase, l'action postsynaptique ou encore sur les flux sanguins cérébraux. Enfin, les études les plus récentes concernent principalement l'action du MPH sur le système dopaminergique [144, 81].

### **1.2.1 Sélectivité du méthylphénidate**

Après absorption, le MPH atteint rapidement et probablement sélectivement certaines zones du système nerveux central. Des études utilisant du MPH marqué montrent, chez l'animal et l'homme, une localisation importante de ce composé au niveau du striatum [49]. De même Scahill et Lynch en 1994 proposent une action orientée du MPH chez l'Homme sur les voies dopaminergiques striatales [112]. En réalité, le terme « striatum » est impropre chez les primates et il faudra comprendre « noyau caudé et putamen ».

Vaidya et al. (1998), notamment, ont montré que le MPH agit au niveau du striatum: il augmente l'activation striatale chez un groupe d'enfants THADA, mais la diminue chez les enfants appartenant au groupe contrôle. De plus, le MPH module l'activation des lobes frontaux, mais cette fois-ci de manière similaire dans les deux groupes [124].

### **1.2.2 Action sur le système dopaminergique**

La capacité des stimulants amphétaminiques à potentialiser la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau joue un rôle crucial dans les effets comportementaux de ces médicaments, en plus des autres neurotransmetteurs (noradrénaline et sérotonine) qui pourraient contribuer à cet effet stimulant [77]. Bien qu'il ait été observé que le méthylphénidate se fixe sur le transporteur dopaminergique avec le même potentiel que la cocaïne [42], il ne semble pas avoir les mêmes propriétés de récompense qui mènent à la dépendance, cela serait dû à la différence de pharmacocinétique. Nous aborderons ce problème par la suite dans le chapitre potentiel d'abus.

- **Fixation du méthylphénidate sur le transporteur dopaminergique**

En effectuant des études *in vitro* sur la fixation du [<sup>3</sup>H] méthylphénidate sur des préparations de membranes de striatum de rats, Janowsky et al. (1985) ont montré que des lésions chirurgicales des fibres catécholaminergiques ascendantes, ou l'injection de la neurotoxine 6-OHDA, conduisent à une diminution prononcée des liaisons spécifiques au [<sup>3</sup>H] méthylphénidate, ce qui suggère que les sites de liaison dans le striatum sont situés au niveau des terminaisons nerveuses dopaminergiques [62]. En même temps, l'administration d'une neurotoxine sérotoninergique spécifique ne conduit pas à une diminution significative de la fixation du [<sup>3</sup>H] méthylphénidate comme l'a fait la lésion des neurones cholinergiques. L'hypothèse que les sites de fixation du [<sup>3</sup>H] méthylphénidate soient associés avec le complexe transporteur de la dopamine a été confirmée par la corrélation entre la réduction de la fixation spécifique au [<sup>3</sup>H] méthylphénidate et la recapture de la [<sup>3</sup>H]dopamine après lésion des voies

dopaminergiques afférentes au striatum. Un autre élément prouvant que le méthylphénidate se lie spécifiquement aux transporteurs dopaminergiques a été amené par l'étude autoradiographique des récepteurs *in vitro* effectuée par Unis et al. (1985), qui ont démontré que la plus grande fixation spécifique du [<sup>3</sup>H] méthylphénidate était trouvée au niveau du noyau caudé-putamen, du tubercule olfactif, du nucleus accumbens, du noyau du lit de la strie terminale et de l'éminence médiane [123]. Une faible densité de sites de liaisons spécifiques est aussi retrouvée au niveau du cortex frontal et du dentate gyrus. Aucun site de liaison spécifique n'a été trouvé dans le tronc cérébral, qui avait lui, le plus haut taux de fixation spécifique pour la [<sup>3</sup>H]amphétamine. De plus, la liaison du [<sup>3</sup>H] méthylphénidate a été déplacée par un excès de 1000 fois de nomifensine, un inhibiteur de la recapture de la dopamine. Aussi il apparaît que les sites de liaison du [<sup>3</sup>H] méthylphénidate semblent liés à des zones correspondant aux terminaisons nerveuses dopaminergiques et la première interaction du méthylphénidate semble se faire avec le système dopaminergique. Cela suggère un mode d'action plus spécifique que les amphétamines qui interagissent aussi avec les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques [123].

La distribution régionale *in vivo* dans le cerveau de rat des énantiomères + et - du DL-threo-méthylphénidate a été étudiée par Aoyama et al. [1]. Les résultats obtenus après administration de chacun des énantiomères séparément étaient similaires à ceux obtenus après administration du racémique. Il a aussi été prouvé que l'énantiomère + était présent dans le striatum à une concentration plus grande que dans le cervelet, le mésencéphale, le tronc cérébral ou le cortex. Les deux énantiomères, positif et négatif, sont distribués de manière importante au cerveau, et la clearance au niveau de la barrière hémato-encéphalique dans chaque région du cerveau étudiée n'était pas significativement différente entre les deux énantiomères.

Une comparaison des D-threo L-énantiomères du méthylphénidate a ensuite été réalisée par Ding et al. (1995) [29]. L'énantiomère D-threo seul était caractérisé par une plus grande recapture striatale avec un ratio striatum/cervelet plus élevé, un plus grand degré de spécificité vis à vis du transporteur dopaminergique et une réversibilité qui facilite la modélisation cinétique. La fixation spécifique de la molécule aux transporteurs dopaminergiques dans le striatum confirme l'hypothèse que l'effet stimulant du méthylphénidate est lié à ses propriétés inhibitrices sur le transporteur dopaminergique et pas sur les transporteurs sérotoninergiques et noradrénergiques. Il a aussi été prouvé que le [<sup>11</sup>C]D-threo-énantiomère peut être sensible à la perte de neurones dopaminergiques associé au vieillissement naturel et peut aussi être utilisé comme marqueur des transporteurs dopaminergiques dans les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

La tomographie par émission de positrons (TEP) en utilisant des radiotraceurs appropriés permet maintenant une mesure fiable du taux d'occupation des transporteurs dopaminergiques par le médicament qui bloque les transporteurs chez l'humain et aussi une évaluation de pharmacocinétique de la molécule. En utilisant ces techniques, Volkow et al. [129] ont étudié le taux d'occupation des transporteurs dopaminergiques dans le cerveau humain induit par des doses thérapeutiques de méthylphénidate chez des patients THADA. Leur étude a montré que le méthylphénidate par voie orale était très efficace pour bloquer les transporteurs dopaminergiques, avec une dose efficace DE<sub>50</sub> pour le méthylphénidate estimée à 0,25 mg/kg. Cela suggère qu'aux doses thérapeutiques utilisées pour le THADA, le méthylphénidate occupe probablement plus de 50% des transporteurs dopaminergiques. Leur étude a aussi montré que le temps pour atteindre le pic de concentration du méthylphénidate dans le cerveau était de 60 minutes, une valeur qui correspond bien avec les propriétés pharmacocinétiques du méthylphénidate mesurées

dans le plasma, aussi bien que le délais nécessaire pour l'obtention du pic des effets comportementaux après administration de doses thérapeutiques. La corrélation trouvée entre la concentration plasmatique et le taux d'occupation des transporteurs dopaminergiques suggère que la concentration plasmatique du D-threo- méthylphénidate (l'énantiomère actif) est un bon indicateur pour évaluer la distribution de méthylphénidate dans le cerveau. Une concentration plasmatique de 6ng/ml de D-threo-méthylphénidate mesurée 2 heures après la prise est associée à un blocage de 50% des transporteurs dopaminergiques. Tant qu'une concentration plasmatique supérieure à 6 ng/ml 2 heures après la prise du médicament est relevée chez des enfants THADA qui reçoivent des doses cliniquement efficaces de méthylphénidate, il est suggéré qu'un blocage de plus de 50% des transporteurs dopaminergiques puisse être nécessaire pour obtenir une efficacité thérapeutique.

Le proto-oncogène, c-fos, est le gène d'action précoce (facteur de transcription inductible) le plus fréquemment activé dans le système nerveux central suite à des stimuli internes ou externes variés. c-fos encode une phosphoprotéine nucléaire, Fos, qui est estimée contrôler le gène responsable de l'activation cellulaire. c-fos a d'abord été considéré comme le troisième messager, réagissant à des stimuli à court terme et provoquant des changements intracellulaire à long terme. On pense que la visualisation de c-fos pourrait servir d'indicateur sensitif de l'activation des gènes dans les neurones cibles activés après un stimulus donné. La procédure immuno-cyto-chimique de Fos a été appliquée au chat pour visualiser les cibles potentielles du modafinil, de l'amphétamine et du méthylphénidate dans le système nerveux central [85], toutes ces molécules produisant une sensation d'éveil chez de nombreuses espèces. Il a été démontré que l'amphétamine, le méthylphénidate et le modafinil causent deux modes différents de distribution de c-fos dans le cerveau de rat avec le méthylphénidate et l'amphétamine induisant tout deux une

réaction diffuse de type « Fos-like » dans le cortex et le striatum, alors que le modafinil induit une faible labellisation cellulaire dans ces régions, mais une labellisation c-fos marquée des neurones du noyau hypothalamique antérieur. Le traitement par amphétamine induit une expression dense de c-fos dans le striatum, spécialement dans le noyau caudé, qui reçoit des projections neuronales dopaminergiques du mésencéphale. Le méthylphénidate entraîne une distribution de c-fos similaire à celle causée par l'amphétamine dans le cortex et le striatum. Quoiqu'il en soit, à doses pharmacologiques équivalentes, le méthylphénidate induit un plus grand nombre de cellules corticales exprimant c-fos que ne le fait l'amphétamine. La présence de cellules activées dans le cortex suggère que l'éveil induit par l'amphétamine ou le méthylphénidate n'est sûrement pas du seulement à l'activation de structures impliquées dans le contrôle du mouvement et du comportement, comme le striatum, mais aussi à leurs effets activateurs sur le cortex, probablement de manière directe.

### **1.2.3 Action sur le système noradrénergique**

On sait depuis quelques années déjà que les systèmes monoaminergiques et plus particulièrement le système noradrénergique cœruléo-cortical, sont impliqués dans les mécanismes d'attention et de vigilance.

Le MPH inhibe la recapture de noradrénaline (NA) dans différentes régions du système nerveux central, et dans les terminaisons nerveuses périphériques du système nerveux végétatif [119].

Il a été rapporté des modifications du métabolisme de la NA par suite de traitement au méthylphénidate : diminution de la NA, augmentation de ses métabolites dans l'hypothalamus, l'hippocampe, le thalamus et l'amygdale reflétant un accroissement du



turnover de la NA dans ces régions. Par contre, le métabolisme de la NA n'était pas significativement modifié dans le cortex cérébral et le système extrapyramidal [44].

Une augmentation de la concentration extracellulaire en noradrénaline a été montrée au niveau du cerveau. Lacroix et Ferron [80] ont étudié l'effet du MPH sur la transmission noradrénergique chez le rat. Ils ont constaté que l'administration aiguë de MPH chez les rats témoins entraînait une réduction de la fréquence de décharge du locus coeruleus. Cette diminution serait due à l'activation des autorécepteurs, suite à une augmentation de NA extracellulaire. En revanche, une même dose administrée à des rats prétraités pendant sept jours au MPH, n'entraînait pas de changement de l'activité du locus coeruleus. De plus, l'administration de clonidine, un agoniste des autorécepteurs  $\alpha_2$ , entraîne une moindre diminution de la fréquence de décharge du locus coeruleus chez les rats prétraités au MPH que chez les rats témoins. Ces résultats indiquent une désensibilisation des autorécepteurs. Chez des rats adolescents, l'administration de MPH à des doses de 0,75 à 3 mg/kg provoque une augmentation de la concentration en NA extracellulaire au niveau de l'hippocampe [76].

#### **1.2.4 Facilitation de la libération des neurotransmetteurs**

Dans le cytoplasme, le MPH agit en compétition avec la dopamine (DA), la noradrénaline (NA) et l'adrénaline (AD) pour être stocké dans les vésicules de stockage. Ainsi, il agit en déplaçant les réserves de neuromédiateurs [90]. Les concentrations de neuromédiateurs cytosoliques sont augmentées. Elles peuvent être soumises à une action enzymatique ; c'est le cas de la NA qui est dégradée en AD par la PNMT (Phényléthanolamine-N-Méthyl Transférase) . Elles peuvent aussi être libérées plus facilement dans la fente synaptique lors d'une dépolarisation. Au niveau même de la vésicule de stockage, le mécanisme

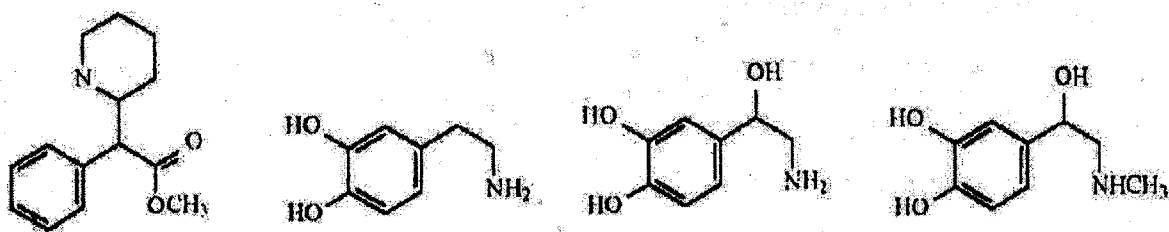
d'action n'est pas encore totalement élucidé. Bonnet et coll. en 1993 [142], évoquent un système d'internalisation de la DA, de la NA et de l'AD, impliquant un contretransport de  $H^+$ /neuromédiateur, inhibé par la réserpine. L'action de la réserpine, qui antagonise les effets du MPH, indique que celui-ci emprunte ce contretransporteur .

### **1.2.5 Action sur la monoamine-oxydase**

Il est parfois rapporté que le MPH inhibe partiellement la monoamine-oxydase et empêche la dégradation des catécholamines [90]. Cette action sur la MAO augmenterait la disponibilité des neuromédiateurs catécholaminergiques, par inhibition de leur métabolisme. Toutefois, cette hypothèse pourrait plutôt être la conséquence du blocage des transporteurs et ainsi de la diminution de la quantité des catécholamines au niveau pré-synaptique, face aux MAO, qui sont des enzymes intra-neurales [7].

### **1.2.6 Action en post-synaptique**

L'action du MPH, via le blocage de la recapture, la facilitation de la libération de neurotransmetteur et l'action faiblement inhibitrice sur la MAO, serait d'augmenter la biodisponibilité des neuromédiateurs catécholaminergiques, notamment la dopamine et la noradrénaline, au niveau de leurs sites d'action post-synaptiques. La structure chimique du MPH s'apparentant à celles de la dopamine et de la noradrénaline, une stimulation directe des récepteurs post-synaptiques a été proposée (cf. figure 2).



**Figure 2 : structure chimique du MPH, de la DA, de la NA et de l'AD.**

De même, la stimulation des auto récepteurs présynaptiques a été supposée. Toutefois, les hypothèses actuelles tendent à montrer que le MPH agit principalement en augmentant la concentration en dopamine extracellulaire par blocage du transporteur dopaminergique.

### **1.2.7 Action sur les flux sanguins cérébraux**

Lou et al. (1989) [87] ont étudié les débits sanguins régionaux cérébraux de patients, grâce à l'inhalation de xénon 133 et à la technique de tomographie par émission de positrons. Ils ont montré que, chez des patients THADA, les régions striatales et périventriculaires sont hypoperfusées, et donc selon eux hypofonctionnelles, et qu'à l'inverse, les régions corticales sensorielles et sensitivomotrices primaires sont fortement perfusées. Chez ces mêmes patients THADA, le méthylphénidate augmente le débit sanguin dans les régions striatales et périventriculaires postérieures et diminue le débit dans les régions sensorielles primaires. Le MPH agirait donc en partie en tentant de rétablir la distribution pathologique des flux sanguins cérébraux des sujets THADA. Il pourrait en être de même dans la prise en charge après un traumatisme crânien où les perfusions cérébrales sont modifiées.

### **1.2.8 Relation structure/activité**

Bien que le MPH puisse exister sous 4 formes diastéréoisomères, il est administré aux patients sous la forme d'un mélange racémique de thréo stéréo isomères (20% d'isomère érythro et 80% d'isomère thréo). L'activité pharmacologique réside principalement dans le d-thréo énantiomère [28]. Les isomères d et l-érythro semblent produire un très faible effet thérapeutique et contribuent principalement aux effets toxiques hypertenseurs de ce médicament [138].

En août 2001, Novartis, associé à Celgene, a reçu un avis favorable de la FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), pour la mise sur le marché américain d'une forme purifiée de chlorhydrate de méthylphénidate [144]. Cette nouvelle formulation de Ritaline®, commercialisée sous le nom de Focalin®, contiendra uniquement l'isomère actif dans le THADA, c'est-à-dire le dexméthylphénidate (d-thréo méthylphénidate). Cette nouvelle spécialité n'est pas encore disponible en France.

### **1.3. Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques du méthylphénidate chez l'enfant hyperactif sont comparables à ceux de l'adulte sain [138].

#### **1.3.1 Absorption**

Après administration par voie orale, l'absorption du méthylphénidate est rapide et presque complète. Cependant, un important effet de premier passage hépatique est à l'origine d'une

biodisponibilité faible et variant de 10 à 52 %, avec une moyenne de 30 %. Cette biodisponibilité variable du MPH après prise orale impose un dosage individuel [56]. Gualtieri et coll. ont constaté d'importantes variations interindividuelles des taux sériques de MPH et s'accordent sur le fait que le taux sérique n'est pas corrélé avec la réponse clinique [54, 144].

La biodisponibilité n'est pas influencée par la prise d'aliments. Toutefois, on recommande une prise concomitante de nourriture, non pas pour augmenter l'absorption, mais pour l'accélérer [18, 116].

Le taux plasmatique est maximal une à trois heures après l'administration per os [152]. Si les concentrations plasmatiques maximales varient notablement d'une personne à l'autre, elles restent proportionnelles à la dose administrée.

### **1.3.2 Distribution**

Dans le sang, le MPH et ses métabolites se répartissent de la façon suivante: 57% dans le plasma et 43 % dans les érythrocytes [152]. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques étant peu élevé (environ 15 %), le MPH ne présente pas d'interactions de type pharmacocinétique. Son importante fraction libre facilite une large distribution tissulaire, notamment vers les tissus les plus irrigués, et un métabolisme rapide, quasi complet, et par conséquent une demi-vie brève comprise entre 2 et 7 heures selon les auteurs [133].

Le volume de distribution apparent du MPH est d'environ 13 l/kg (RCP Ritaline®). Les concentrations cérébrales sont supérieures aux concentrations plasmatiques, ce qui laisse supposer la présence d'un système de transport actif.

### 1.3.3 Métabolisme

La biotransformation du méthylphénidate est rapide et extensive. Les concentrations plasmatiques maximales du métabolite principal désestérifié, l'acide  $\alpha$ -phényl 2-pipéridine acétique, sont atteinte environ 2 heures après l'administration de méthylphénidate et environ 50 fois plus élevées que celle de la substance inchangée. La demie-vie de l'acide  $\alpha$ -phényl 2-pipéridine acétique est environ deux fois supérieure à celle du méthylphénidate et sa clairance systémique moyenne est de 0.17 l/h/kg. Les métabolites hydroxylés (hydroxyméthylphénidate et acide hydroxyritalinique notamment) ne sont décelables qu'en faible quantité. L'activité thérapeutique semble due essentiellement à la substance inchangée [152].

### 1.3.4 Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du MPH est de 2 heures. En 48 à 96 heures après l'administration orale, 78 à 97% de la dose ingérée sont excrétés dans les urines et 1 à 3% dans les fèces sous forme de métabolites. On retrouve de très faibles quantités de MPH inchangés dans les urines (<1%), l'acide ritalinique constituant 60 à 90% des métabolites urinaires [137, 144].

Les données sur l'excrétion dans le lait maternel étant inconnues, l'allaitement est contre-indiqué pendant la durée du traitement.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du MPH sont résumées dans le tableau II.

Tableau II: Caractéristiques pharmacocinétiques du MPH

Absorption (per os)	80%
Biodisponibilité relative (per os)	10 à 52%
Lien aux protéines plasmatiques	15%
Volume de distribution	13 l/kg
Demie-vie plasmatique	2 heures
Elimination	Métabolisation hépatique Excrétion urinaire : 90% (<1% non modifié)

#### 1.4. Contre-indications et interactions médicamenteuses

##### 1.4.1. Contre-indications

Outre les cas d'hypersensibilité à l'un des constituants, le **méthylphénidate** est contre-indiquée dans les cas suivants [152]:

- manifestations d'angoisse et manifestations psychotiques car elles pourraient être aggravées,
- hyperthyroïdie,
- arythmie cardiaque et affections cardiovasculaires sévères,
- angor sévère,
- glaucome du fait de l'action sympathomimétique du MPH,
- antécédents personnels et/ou familiaux de tics moteurs, et maladie de Gilles de la Tourette.

Cette dernière contre-indication reste discutée car certains auteurs suggèrent que le

traitement par stimulants exacerbe les tics chez les enfants THADA [88], alors qu'une étude récente suggère qu'il est efficace chez les enfants ayant des tics faibles à modérés [41]. D'autre part, des neurologistes du groupe d'étude sur le syndrome de Gilles de la Tourette (Université de Rochester, Rochester, New York, EU) ont évalué en 2002 l'efficacité du traitement par l'association Ritaline®+clonidine du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (THADA) avec tics chez l'enfant, et il semble que cette association fonctionne. Le méthylphénidate n'a pas, comme cela avait été rapporté dans des études antérieures, exacerbé les tics [139].

En l'absence de données, le méthylphénidate est également contre-indiquée chez les enfants de moins de six ans, pendant la grossesse et l'allaitement. Le méthylphénidate est considéré comme potentiellement tératogène chez le lapin. Une spina-bifida avec malrotation des parties arrières a été observé dans deux portées distinctes à la dose de 200 mg/kg/jour. Cette dose est environ 116 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'être humain de 60mg. Une seconde étude a été conduite avec une forte dose de 300 mg/kg, qui est considérée comme étant maternotoxique. Aucun cas de spina-bifida n'a toutefois été observé dans les 12 portées (92 fœtus) survivantes. Le méthylphénidate n'est pas tératogène chez le rat. Une toxicité de développement foetal a été observée à une forte dose de 75 mg/kg (44 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) ; elle s'est traduite par un nombre accru des cas de fœtus présentant un retard d'ossification du crâne et des os hyoïdes ainsi que des cas de fœtus avec des cotes surnuméraires courtes (RCP).

#### **1.4.2.Précautions d'emplois**

Le méthylphénidate est à administrer avec précaution chez les sujets souffrant d'épilepsie. Une étude de Gross-Tsur et al. (1997) [53] a montré l'innocuité et l'efficacité du



méthylphénidate chez des enfants épileptiques atteints de THADA. Toutefois, parmi la population étudiée, tous les sujets présentaient une épilepsie parfaitement maîtrisée (sans crise) par un traitement antiépileptique, avant l'initiation du méthylphénidate. Chez les patients épileptiques, il faut donc veiller à bien équilibrer leur traitement anti-épileptique avant même d'instaurer le méthylphénidate et éventuellement de réajuster les posologies ensuite, car le méthylphénidate possède une activité inhibitrice sur la métabolisation des anti-épileptiques.

La prudence s'impose chez les sujets atteints d'hypertension artérielle et des contrôles de la tension artérielle devront être effectués régulièrement.

Une prudence s'impose aussi chez les sujets présentant une instabilité émotionnelle et chez ceux ayant des antécédents de dépendance aux médicaments, aux drogues ou à l'alcool.

Par ailleurs, le MPH est une substance interdite chez les sportifs (Journal Officiel du 7 mars 2000), qui peut entraîner une réaction positive des tests lors des contrôles antidopage.

Selon les dernières modifications des RCP, il est recommandé en cas de signes évocateurs d'une toxicité hématologique, un contrôle de la numération formule sanguine et du nombre de plaquettes.

#### **1.4.3. Interactions médicamenteuses**

Sont contre-indiqués selon les RCP: l'association du MPH aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs tels l'iproniazide et l'association aux vasoconstricteurs comme la phénylpropanolamine, la pseudoéphédrine, l'éphédrine et la phényléphrine. D'une manière générale, la prise concomitante de produits sympathomimétiques et d'IMAO peut entraîner une crise d'hypertension avec des

céphalées, des palpitations, une raideur de la nuque, des nausées et des vomissements. Le mécanisme de cette interaction semble être lié à une hyperstimulation des récepteurs adrénergiques au niveaux central et cardio-vasculaire. Du fait de la longue durée d'action des IMAO, un traitement par MPH ne doit être débuté que 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

La seule circonstance dans laquelle cette association médicamenteuse pourrait être envisagée, est la dépression réfractaire, en dernière intention, et exclusivement sous contrôle médical.

L'alcool est formellement déconseillé pendant toute la durée du traitement.

L'association du MPH avec les anesthésiques volatils halogénés nécessite des précautions d'emploi car elle peut engendrer une poussée hypertensive. Il convient d'interrompre le traitement par MPH quelques jours avant l'intervention.

L'association avec la guanéthidine et les produits apparentés est à prendre en compte: l'effet anti-hypertenseur de la guanéthidine est réduit et cette interaction est dose-dépendante. Les médicaments contenant des sympathomimétiques indirects sont à éviter et il convient d'utiliser d'autres antihypertenseurs. D'une manière générale, l'association aux agents vasopresseurs est déconseillée en raison du risque hypertensif.

Le MPH peut inhiber le métabolisme des médicaments suivants :

- les antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, primidone )
- les anticoagulants coumariniques
- les antidépresseurs tricycliques
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Les taux sanguins de ces médicaments peuvent ainsi être augmentés. Si besoin, il convient de diminuer les doses de ces traitements concomitants. Ces associations sont donc à utiliser avec précaution, d'autant plus quand les médicaments présentent une marge thérapeutique étroite; ce qui est le cas des anticoagulants dont une inhibition du métabolisme peut conduire à des saignements.

Il a été rapporté une diminution de l'efficacité du MPH en association avec la carbamazépine. Le mécanisme évoqué est l'induction par la carbamazépine du cytochrome P450 3A4 qui est impliqué dans le métabolisme du MPH.

Deux rapports ont montré une augmentation sensible des taux plasmatiques d'imipramine chez plusieurs jeunes patients traités simultanément par du méthylphénidate. Il en résultait une amélioration clinique. Une étude in vitro a alors décelé un effet inhibiteur du MPH sur le métabolisme du tricyclique. Les informations manquent à ce sujet pour envisager un réel intérêt thérapeutique à cette association. L'utilisation du méthylphénidate en tant qu'antidépresseur sera discutée plus loin.

Des épisodes hypertensifs sont apparus chez 3 adultes ayant associé méthylphénidate et antidépresseurs tricycliques (SED 9,11).

Le tableau III regroupe les principales interactions médicamenteuses avec le MPH.

Tableau III: Interactions médicamenteuses avec le MPH [56]

Médicament associé	Effet	Commentaire
Guanéthidine (sympatholytique bloquant la libération de NA par les terminaisons sympathiques)	↓	L'effet anti-hypertensif de la guanéthidine est réduit Interaction dose-dépendante Combinaison à éviter
Antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital)	↑	Augmentation des taux sanguins des antiépileptiques, augmentation des effets pharmacologiques et toxicologiques.
Antidépresseurs tricycliques ATC	↑	Augmentation des concentrations sériques des ATC
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	↑	Augmentation des concentrations sériques des ISRS.
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	↑	Augmentation de l'efficacité du MPH avec hypertension (prolongée plusieurs semaines après arrêt des IMAO)

## 1.5. Indications

### 1.5.1. Utilisation dans le cadre de l'AMM

#### 1) Le Trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention : THADA

##### a) Définition du syndrome

Le « trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité » est un syndrome clairement défini par des classifications internationales :

- le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Psychiatrique Américaine, dans sa 4ème version (DSM-IV),
- la classification internationale des maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé, dans sa 10ème version (CIM-10).

- **SELON LE DSM-IV**

Le terme Attention-Deficit/Hyperactivity disorder du DSM-IV est fréquemment traduit sous le vocable de trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA). Ce trouble est défini par cinq critères.

◆ L'un des critères consiste en un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité, plus fréquent et plus sévère que ce qu'on observe habituellement chez des sujets d'un niveau de développement similaire. Ce critère est atteint lorsque six des symptômes d'inattention ou six des symptômes d'hyperactivité-impulsivité ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est inadapté et ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant.

**Inattention :**

- 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
- a souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux
- semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement
- 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 (cela n'est pas dû à un comportement d'opposition ni à une incapacité à comprendre les consignes)
- a souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités

- souvent, évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (comme le travail scolaire ou les devoirs à la maison)
- perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres ou outils)
- souvent, se laisse facilement distraire par des stimuli externes
- a des oublis fréquents dans la vie quotidienne.

**Hyperactivité :**

- remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège
- se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis
- souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié ( chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'impatience motrice)
- a souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir
- est souvent sur la brèche et agit souvent comme s'il était monté sur ressort
- parle souvent trop.

**Impulsivité :**

- laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas entièrement posée
- a souvent du mal à attendre son tour
- interrompt souvent les autres ou impose sa présence (fait irruption dans les conversations ou dans les jeux).

◆ Les quatre autres critères sont les suivants :

- certains des symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou d'inattention ayant provoqué une gêne fonctionnelle étaient présents avant l'âge de 7 ans
- un certain degré de gêne fonctionnelle liée aux symptômes doit être présent dans deux, ou plus de deux types d'environnement différents (par exemple, à l'école, ou au travail, et à la maison)
- on doit mettre clairement en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel
- les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'un trouble envahissant du développement, d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple, trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif ou trouble de la personnalité).

◆ A partir de ces critères, le DSM-IV définit trois sous-types :

- déficit de l'attention/hyperactivité, type mixte: lorsque au moins six symptômes d'inattention et six d'hyperactivité-impulsivité sont présents au cours des six derniers mois.
- déficit de l'attention/hyperactivité, type inattention prédominante: lorsque six symptômes d'inattention et moins de six symptômes d'hyperactivité/impulsivité sont présents au cours des six derniers mois.
- déficit de l'attention/hyperactivité, type hyperactivité-impulsivité prédominante : lorsque au moins six symptômes d'hyperactivité-impulsivité et moins de six symptômes d'inattention sont présents au cours des six derniers mois.

Bien que ce syndrome soit généralement associé à l'enfant, le diagnostic peut être établi chez l'adolescent et l'adulte.

Dans cette classification, le THADA est regroupé au sein des troubles de déficit de l'attention et comportement perturbateur, aux côtés du trouble des conduites et du trouble oppositionnel avec provocation. D'après une expertise collective de 2005 de l'INSERM [148], le THADA est fréquemment associé à un trouble des conduites. Certaines études épidémiologiques soulignent une continuité entre le THADA de l'enfance et le trouble des conduites apparaissant à l'adolescence ; le THADA durant l'enfance serait d'autant plus prédictif du trouble des conduites qu'il serait associé au trouble oppositionnel avec provocation (TOP). D'autres études plus récentes montrent que les symptômes de THADA et TOP sont associés aux symptômes d'agression physique du trouble des conduites dès la petite enfance [148].

Cette classification du DSM est la plus fréquemment citée dans les publications et fait référence en matière de recherche.

- **SELON LA CIM-10 (Annexe 1)**

Cette classification définit le syndrome hyperkinétique. Les critères diagnostics sont pratiquement les mêmes que ceux du THADA dans le DSM-IV mais la démarche diagnostic diffère. Les critères de la CIM-10 exigent au moins six symptômes d'inattention, au moins trois d'hyperactivité et au moins un d'impulsivité. Au lieu de définir des types selon la nature des symptômes prédominants, la CIM-10 propose une distinction selon que les critères du trouble des conduites sont ou non également remplis.

Les termes utilisés dans le CIM-10 sont compatibles avec ceux du DSM-IV, les experts qui ont préparé ces deux classifications ayant travaillé en étroite collaboration.



## **b) Traitement**

La stratégie multidisciplinaire de la prise en charge du THADA associe une psychothérapie, une prise en charge éducative, des techniques de rééducation et une pharmacothérapie. En aucun cas, le traitement médicamenteux seul ne remplace les autres approches.

- **PSYCHOTHERAPIE**

La psychothérapie a une place importante dans le traitement, notamment en France. Les thérapies comportementales ont pour but de modifier le comportement de l'enfant qui doit mieux contrôler ses réactions. Elles s'adressent à l'enfant seul ou à ses parents. D'autres psychothérapies prennent en compte les perturbations émotionnelles, affectives et relationnelles.

- **MESURES EDUCATIVES**

Une prise en charge éducative est fondamentale. Des mesures sont prises pour encourager et guider les parents, car leur implication revêt une grande importance dans le traitement de leurs enfants. De même, il est primordial que les enseignants soient informés et reçoivent des recommandations pour les aider dans la prise en charge des élèves atteints du THADA. A l'école, l'enseignant peut par exemple placer l'enfant THADA près de lui, lui faire répéter les consignes, le faire bouger dans la classe et prévoir des temps de pause fréquents.

- **TECHNIQUES DE REEDUCATION**

Une rééducation spécifique doit être proposée en complément. Des séances chez

l'orthophoniste sont proposées chez les enfants présentant des troubles du langage oral et/ou écrit. Une rééducation psychomotrice peut également être proposée pour aider les enfants qui présentent notamment des troubles du schéma corporel, des anomalies de la motricité fine...

- **TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX**

Les psychotropes sont utilisés en cas de retentissement majeur sur l'évolution globale de l'enfant. Les psychostimulants constituent le traitement médicamenteux de choix. Aux Etats-Unis plusieurs psychostimulants sont disponibles pour traiter le trouble : le méthylphénidate, la dextro-amphétamine, un mélange de dextro- et lévo-amphétamine et la pémoline. En France, le **méthylphénidate** est le seul traitement médicamenteux qui bénéficie d'une AMM dans le traitement du THADA, et représente donc un médicament de **1<sup>ère</sup> intention**.

Cependant, pour des raisons d'inefficacité, d'effets indésirables gênants, ou de contre-indications, des alternatives ont été proposées. Les antidépresseurs tricycliques tels que la désipramine (Pertofran®), l'imipramine (Tofranil®), qui sont plus noradrénergiques que sérotoninergiques, ou l'amitriptyline (Laroxyl®) se sont montrés efficaces mais présentent de nombreux effets secondaires. La clonidine (Catapressan®) s'est avérée efficace dans le traitement des symptômes d'hyperactivité et est notamment préconisée en cas de tics ou de syndrome de Gilles de la Tourette. Les neuroleptiques sont utilisés mais sont déconseillés du fait de leur mauvaise tolérance, surtout les molécules typiques qui peuvent entraîner, entre autres, des troubles cognitifs et des dyskinésies.

**2) La narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et chez l'enfant de plus de six ans.**

Pour établir un diagnostic de narcolepsie, il est nécessaire d'avoir la « tétrade de la narcolepsie » : (1) somnolence excessive durant la journée ; (2) cataplexie (faiblesse soudaine ou perte de tonus musculaire, souvent initiée par un choc émotionnel) ; (3) hallucinations hypnagogiques (apparition d'images hallucinatoires vives lors de l'endormissement), et (4) paralysie d'endormissement (conscience que la paralysie des muscles volontaires coïncide avec la période de sommeil). Les trois derniers symptômes sont censés représenter les anomalies de régulation du sommeil paradoxal (Rapid Eye Movements Sleep) inhérentes à la maladie. Le traitement de la narcolepsie est symptomatique et la somnolence est traitée par des psychostimulants. Le méthylphénidate reste ici aussi une molécule de choix et est utilisée en France depuis 2000 dans cette indication en dernière intention, après échec du modafinil (Modiodal®). Le traitement de la cataplexie, des hallucinations hypnagogiques et des paralysies du sommeil requièrent des antidépresseurs, qui sont efficaces, d'une part, car ils ont un effet puissant de suppression du sommeil paradoxal [24].

Un traitement efficace de la somnolence chez le narcoleptique nécessite des doses assez élevées de méthylphénidate. Pour étudier si de hautes doses de méthylphénidate pouvaient induire une psychose ou affecter le développement de symptômes dépressifs, Pawluk et al. (1995) ont identifié un groupe de 11 patients narcoleptiques (six hommes et cinq femmes) traités dans un centre de trouble du sommeil et qui avaient reçu des doses journalières de méthylphénidate supérieures à 100mg pendant au minimum les cinq dernières années. Ils ont trouvé que cinq de ces patients remplissaient les critères du test DSM-III-R (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Psychiatrique Américaine, dans sa 3<sup>ème</sup> version révisée) pour un diagnostic de dysthymie et un pour une dépression majeure, mais rien ne prouve que les désordres dépressifs étaient dus à de hautes doses de

stimulant, au stress chronique associé avec la narcolepsie ou à la narcolepsie elle-même. Seulement deux des patients présentait des symptômes d'une psychose induite par le méthylphénidate ou d'un processus psychotique naissant et il apparaît que certains facteurs prédisposant, comme des pensées paranoïaques avant le traitement, des psychoses dans l'entourage familial, un traumatisme crânien significatif, ou un passé d'utilisateur abusif de stimulants, ait été nécessaires pour induire la psychose. Les narcoleptiques sous de hautes doses de méthylphénidate à long terme et qui ne présentaient pas ces facteurs de prédisposition ne semblaient pas avoir un risque augmenté de psychose. Ainsi, un des patients qui a montré des symptômes psychotiques prenait une des plus hautes doses de méthylphénidate journalière (480mg) mais un autre patient prenait 400mg par jour depuis beaucoup plus longtemps et n'a pas montré de signe évocateur d'une psychose induite par les stimulants. L'utilisation chronique de stimulants peut promouvoir l'apparition d'une hypertension ; seulement 2 des 11 patients étaient hypertendus, et chez un des deux le diagnostic d'hypertension était déjà porté avant le début du traitement par stimulants. Un seul a été traité par des médicaments antihypertenseurs. Aucune conclusion quant-au risque hypertensif ne peut être tirée de ces quelques cas.

### **1.5.2 Utilisation hors AMM**

#### **1) En soins palliatifs**

Dans le cadre de cancers avancés et de patients en fin de vie, le méthylphénidate voit son intérêt croître depuis quelques années. En effet, de nombreuses études commencent à essayer d'évaluer les effets antidépresseurs, stimulants et co-analgésiques du méthylphénidate en soins palliatifs. Des études cliniques sont en cours au CHU Grenoble

(Dr. Laval et Villard) pour évaluer le potentiel du méthylphénidate en association avec la morphine en soins palliatifs: rôle co-analgésique éventuel et diminution des propriétés sédatives de la morphine. Il peut en effets diminuer la somnolence liée à la prise d'opiacés dans le cadre de douleurs chroniques ; il peut aussi constituer une alternative thérapeutiques prescrit seul ou en association à un traitement antidépresseur dans la prise en charge pharmacologique des troubles de l'humeur réfractaires aux antidépresseurs tricycliques ou aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ces traitements ont l'avantage d'être relativement bien tolérés et d'avoir un effet thérapeutique rapide. La prescription du méthylphénidate pourrait donc contribuer à améliorer la qualité de vie et le confort des patients cancéreux.

#### a) **La fatigue liée au cancer (lac)**

- **Aspects de la fatigue**

Une assez bonne caractérisation de la fatigue liée au cancer (fatigue l.a.c.) est résumée comme suit par Ream et al. [103]: « La fatigue (liée au cancer) est un symptôme subjectif et désagréable, intégrant l'ensemble des sensations corporelles, allant de la lassitude à l'exténuation qui créent un état général tenace affectant les capacités de fonctionnement normal de l'individu ». Il est important en effet d'opposer le caractère tenace et désagréable de la fatigue l.a.c. à la fatigue de personnes en bonne santé pour lesquelles il s'agit d'un phénomène normal, rythmique, d'une sensation plutôt agréable, survenant après un effort physique ou mental et se dissipant avec le sommeil. Le caractère tenace de la fatigue l.a.c. se traduit aussi par un besoin inhabituel de repos qui, contrairement à la fatigue normale, reste inefficace, le patient n'étant guère soulagé par le sommeil. Il faut aussi

insister sur le caractère global de la fatigue l.a.c. s'opposant à une fatigue musculaire localisée ou à une fatigue mentale ou physique transitoire. Enfin, par tous les caractères qui viennent d'être cités, la fatigue l.a.c. perturbe souvent profondément le fonctionnement normal du patient.

Par ailleurs, les caractéristiques de la fatigue l.a.c. peuvent être classées suivant au moins trois « dimensions » : une dimension physique portant sur l'importance et l'intensité, le rythme dans le temps, la nature et la qualité de la sensation de fatigue; une dimension affective-émotionnelle réunissant la détresse et les émotions déclenchées par la fatigue ainsi qu'une dimension cognitive/comportementale décrivant les stratégies d'adaptation, d'anticipation ainsi que les souvenirs évoqués (expériences antérieures) par cette fatigue.

- **Epidémiologie**

Chez le patient atteint de cancer, la fatigue est le symptôme le plus fréquent et le moins soulagé. Ashbury et al. [2] ont interrogé 913 patients ayant subi un traitement anticancéreux dans les deux ans précédant l'enquête sur la présence de symptômes. Les patients étaient éligibles quels que soient le type de cancer et le stade de la maladie. La fatigue était, avec l'anxiété, le symptôme le plus fréquemment cité, touchant respectivement 78 % et 77 % des patients (figure 3).

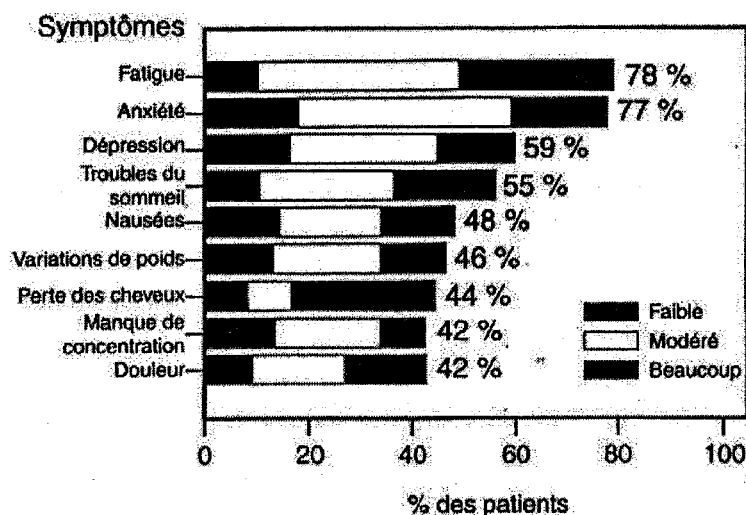


Figure 3: fréquence des symptômes dans le cancer, Ashbury et al. (1998) [2]

Dans une autre étude portant sur 419 patients [126] atteints de cancer, également tous stades confondus, trois patients sur quatre rapportent avoir ressenti de la fatigue durant leur traitement, dont un tiers quotidiennement. 61 % étaient plus gênés dans leur vie quotidienne par la fatigue que par d'autres symptômes de la maladie. Les patients subissant une chimiothérapie, les femmes et les patients plus jeunes étaient plus particulièrement gênés quotidiennement par une fatigue dont ils évaluaient l'impact sur leur vie plus important que celui de la douleur. 57 % des patients qui étaient fatigués avaient des difficultés à maintenir une vie relationnelle satisfaisante avec leurs familles et amis. Trois quarts des patients pensaient que la fatigue est un symptôme inévitable de la maladie cancéreuse qui doit être enduré et, pour cette raison, la moitié des patients n'en parlent jamais à leur médecin ou équipe soignante.

Ces études, qui ne traitent que de la prévalence de la fatigue parmi les patients atteints de cancer, risquent cependant de donner une image fautive, car d'une part elles ne tiennent pas compte de la prévalence de la fatigue dans la population générale, d'autre part elles ne se préoccupent pas de savoir si la fatigue constatée est directement ou indirectement causée par le cancer ou son traitement.

Pour éviter la première de ses deux insuffisances, une approche plus correcte est de comparer les niveaux de fatigue d'un groupe de patients avec celui d'un groupe de contrôle de personnes en bonne santé.

King (1996) [75] a publié une analyse de 14 études qui utilisaient le questionnaire Qualité de vie de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC-QLQc30 (annexe 2), questionnaire utilisé dans un très grand nombre d'études cliniques sur le cancer, et qui contient trois items sur la fatigue. Le score moyen de fatigue des patients sous traitement était aux alentours de 50 (pour des scores de 0 à 100, des scores plus importants traduisant un niveau plus important de fatigue). Le score moyen de fatigue mesuré avec le même questionnaire dans la population générale norvégienne (n = 1965) était de 29 [58].

Stone et al. (2000) [115] ont comparé un groupe de 227 patients atteints de cancer à un groupe de contrôle de 98 sujets en bonne santé. Le diagnostic de « *fatigue sévère* » était porté pour tous les patients dont les scores étaient au-delà du 95<sup>e</sup> percentile des scores du groupe de contrôle. Respectivement 15 % et 16 % des patients avec un diagnostic récent de cancer du sein ou de cancer de la prostate, ainsi que 50 % des patients atteint d'un cancer pulmonaire récemment diagnostiqué et 78 % des patients pris en charge dans une Unité de Soins Palliatifs présentaient une « *fatigue sévère* » ainsi définie.

Pour répondre à la seconde des deux critiques ci-dessus, l'approche consiste à ne mesurer dans une population donnée que la prévalence de la fatigue l.a.c., à l'exclusion des autres types de fatigue, ce qui suppose d'en faire le diagnostic selon des critères précis, comme ceux que propose D. Cella (1998) [15] et qui sont les suivants :

- La présence de six ou plus des symptômes suivants et ceci quotidiennement ou presque durant deux semaines sur le dernier mois. La présence du premier item, une fatigue significative, est obligatoire.



- Fatigue significative, niveau d'énergie diminué, ou besoin augmenté de repos, qui n'est pas en relation avec un changement récent du niveau d'activité ;
  - Plaintes de faiblesse généralisée ou de lourdeur des membres ;
  - Diminution des possibilités de concentration ou d'attention ;
  - Diminution de l'intérêt et de la motivation pour les activités habituelles ;
  - Insomnie ou hypersomnie ;
  - Sommeil ni réparateur, ni reposant ;
  - Nécessité de lutter pour surmonter la tendance à l'inactivité ;
  - Réaction émotionnelle à la sensation de fatigue (tristesse, frustration ou irritabilité) ;
  - Difficulté à accomplir des tâches quotidiennes attribuées à la fatigue ;
  - Problèmes de mémoire à court terme ;
  - Sensation de mal-être durant plusieurs heures après un exercice physique.
- Ces symptômes entraînent une détresse cliniquement significative et une déficience dans les activités professionnelles, sociales et autres.
  - Il est établi par l'histoire de la maladie, l'examen clinique ou les paramètres biologiques que les symptômes actuels sont la conséquence du cancer ou de la thérapie anticancéreuse.

Les symptômes ne sont pas essentiellement la conséquence d'une co-morbidité psychiatrique comme la dépression majeure, d'un désordre somatoforme ou d'un delirium. L'utilisation de tels critères précis devrait clarifier le diagnostic de la fatigue l.a.c. et faciliter la comparabilité des études.

Cella et al. ont publié en 2001 une évaluation de 397 patients cancéreux, traités antérieurement par chimiothérapie seule ou radio - et chimiothérapie combinée[16]. Sur les 37 % de patients qui confirmaient avoir souffert de fatigue pendant au moins deux

semaines durant le mois précédant l'étude, 17% seulement souffraient de fatigue l.a.c. selon les critères diagnostics énoncés ci-dessus.

Les chiffres de prévalence de la fatigue l.a.c. varient donc considérablement suivant la méthodologie appliquée.

- **Physiopathologie et prise en charge**

Trois grands mécanismes dominent la scène: les perturbations liées aux effets directs du cancer, des perturbations liées aux produits dont la sécrétion est induite par la tumeur et des perturbations en relation avec le traitement curatif ou palliatif.

Au-delà des étiologies générales, tels les effets secondaires des traitements (nausées, vomissements, douleur, trouble du transit, anémie etc.), les causes endocriniennes (hypothyroïdie, ménopause provoquée etc.), les perturbations psychologiques (anxiété, dépression, troubles du sommeil etc.) - il faut insister sur les mécanismes plus spécifiques de l'étiologie de la fatigue l.a.c.

Le cancer lui-même, ainsi que les différents traitements, chimio- et radiothérapie, entraînent une augmentation des taux de cytokines comme le tumor necrosis factor (TNF) et les interleukines IL-1, IL-2 et IL-6. Cette réaction inflammatoire est considérée comme le mécanisme principal menant au syndrome d'anorexie et cachexie. La dérégulation de la production des cytokines contribuerait aussi à l'anémie, à la fièvre, à l'immunodépression et, par l'intermédiaire d'une perturbation des taux de sérotonine dans le système nerveux central, à la dépression du patient cancéreux [78, 96]. On connaît le lien étroit entre fatigue et dépression. Cette dérégulation au niveau de l'axe tryptophane-sérotonine-dopamine pourrait contribuer au développement de la fatigue liée au cancer.

Une autre voie de recherche explore les anomalies du métabolisme musculaire [14, 96]

avec la présence d'un hypercatabolisme lié à une anomalie de synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) et entraînant une activité contractile musculaire réduite qui serait à l'origine de cette sensation de faiblesse généralisée bien identifiée par le patient cancéreux.

La physiopathologie de la fatigue n'est pas complètement élucidée. Parmi les causes étiologiques on trouve des effets directement liés à la tumeur (« tumour burden »), des pathologies dues au cancer et/ou à son traitement (anémie, cachexie, infection etc...), des répercussions des autres symptômes du cancer (douleur, nausées, vomissements, sommeil etc...) et des troubles psychologiques déclenchés par la maladie grave et son traitement (anxiété, dépression etc...). Les causes corrigibles doivent être traitées sans délai. Plusieurs études ont démontré une efficacité de l'exercice physique régulier dans la diminution de la sensation de fatigue. Une prise en charge multidisciplinaire, combinant des approches éducatives, psycho- et kinésithérapeutiques avec des approches pharmacothérapeutiques, semble être la voie la plus prometteuse. Des médicaments psychostimulants augmentent la vigilance et/ou la motivation. Il n'y a que peu d'études contrôlées ayant évalué ces médicaments dans cette indication.

Une étude prospective ouverte à bénéfice direct (pas encore publiée) a été effectuée au CHU de Grenoble par les Dr. Laval et Villard pour évaluer l'efficacité du méthylphénidate sur l'asthénie chez les patients cancéreux en soins palliatifs. Cette étude est ciblée sur la fatigue l.a.c ou sur la fatigue induite par les traitements anticancéreux ou analgésiques. Le traitement est oral entre 10 et 60 mg de Ritaline® (méthylphénidate) en 1 à 2 prises par jour. L'efficacité est jugée par l'EVA et l'EVS sur la diminution subjective d'au moins 30 % de l'impression de fatigue. Le traitement peut être poursuivi 4 à 8 semaines. 18 patients ont été évalués dont 8 seulement ont été inclus. Parmi les 8 patients,

il y a autant d'hommes que de femmes, l'âge moyen est de 59 ans ( $45 < x < 75$ ), l'EVA initiale de la fatigue est à 8 (médiane) ( $5 < x < 10$ ). La posologie reçue est en moyenne de 30 mg/jour avec une bonne tolérance. Seuls des effets indésirables mineurs ont été notés (nausée, vomissement, anxiété, palpitation, euphorie). L'impression subjective d'asthénie est améliorée de 40 % en moyenne ( $30 < x < 40$ ) et de 100 % pour la somnolence induite par les opiacés (1 cas). Cette étude va être poursuivie en multicentrique, avec des sous-groupes de patients psychasthéniques ou asthéniques physiques par avancée de la maladie ou somnolents par la prise d'opiacés dans 4 centres hospitaliers en Rhône-Alpes en 2006 afin de préciser les résultats.

#### **b) La dépression**

Après avoir été utilisés comme antidépresseur, les psychostimulants furent remplacés par les tricycliques qui, en plus d'être efficaces contre la dépression, présentent moins de risque d'abus, de tolérance ou de dépendance. Depuis quelques années, on assiste à un renouveau d'intérêt pour l'amphétamine et le méthylphénidate dans le traitement de la dépression chez la personne âgée en raison de plusieurs facteurs. D'abord, l'expérience de l'utilisation du méthylphénidate chez les enfants THADA a démontré que ce médicament pouvait être prescrit de façon sécuritaire et s'avérer extrêmement utile. De plus, l'utilisation des antidépresseurs tricycliques pose beaucoup de problèmes chez la personne âgée à cause de leurs effets secondaires anticholinergiques (confusion, sécheresse de la bouche, constipation sévère) et cardio-vasculaires (surtout l'hypotension orthostatique).

Finalement des essais cliniques, des études rétrospectives et des analyses de cas ont suggéré que ces médicaments pouvaient être utiles auprès de ces patients.

Utilisation des psychostimulants dans différents types de syndromes dépressifs.

### 1) Dépression non associée à une maladie physique

Les études portant sur l'utilisation des psychostimulants dans les états dépressifs non associés à une maladie physique ont pour la plupart été réalisées auprès d'une clientèle de moins de 65 ans. Elles ont été révisées par Chiarello et Cole [20]. Elles datent de plusieurs années et présentent de nombreuses failles méthodologiques.

- la population est en général mal définie et il n'y a pas de distinction entre dépression majeure avec ou sans symptômes psychotiques, trouble d'ajustement, trouble dysthymique et maladie affective bi-polaire.
- On n'y précise pas la sévérité de l'état dépressif.
- Il n'y a pas d'étude contrôlée en double aveugle.
- On retrouve de nombreux biais de sélection.
- Les instruments de mesure sont parfois de qualité douteuse.
- Il n'existe pas d'étude comparant l'efficacité des psychostimulants aux tricycliques et à un placebo.
- La plupart des essais cliniques sont de courte durée et le suivi n'est pas assez long pour connaître le taux de récurrence.
- Les doses utilisées sont très variables.

De ces études, on retient que les psychostimulants semblent avoir un certain effet antidépresseur mais les données de la littérature sont nettement insuffisantes pour permettre une justification de leur utilisation comme antidépresseurs [20].

## 2) Dépression réfractaire

Une dépression est généralement considérée comme réfractaire si, malgré un diagnostic adéquat, il y a persistance de symptômes dépressifs significatifs après deux essais de traitement avec des antidépresseurs différents, à des doses considérées comme étant thérapeutiques, pour une période minimale de six semaines chacun ou encore, suite à un essai aux antidépresseurs et un traitement par sismothérapie [73].

La revue de la littérature à ce sujet nous montre qu'il n'y a pas d'études contrôlées de l'utilité des psychostimulants dans de telles situations [130]. Il s'agit généralement d'études de cas mais les auteurs ne respectent pas toujours les définitions. Toutefois, chez la plupart de ces patients, il y a une amélioration spectaculaire et durable de l'état dépressif. Cependant rappelons qu'on ne publie habituellement que les cas où il y a eu un succès thérapeutique.

En conclusion, bien que cela ne soit pas basé sur des études valables, les psychostimulants pourraient avoir une utilité clinique dans certains cas de vraie dépression réfractaire [20, 46].

## 3) Dépression avec démence

Le tableau IV montre les différentes études contrôlées et en double aveugle sur ce sujet.

Tableau IV : Utilisation des psychostimulants pour démence et dépression (étude randomisées, à double insu et contrôlées par placebo. (MP = méthylphénidate)

Auteur/année	Population étudiée	Traitement	Mesure	Résultats	Commentaires
Dube et al. 1957 [30]	20 hommes en institution, âge moyen 72 ans. Diagnostic : sénilité	MP 10mg qid x4 semaines (étude en croisé)	Impression clinique, physique et mentale. Réadaptation	MP améliore surtout l'aspect mental et la réadaptation de façon significative	Très peu d'effets secondaires
Darvill et Wooley 1959 [25]	70 patients en institution, âge moyen 78 ans. Diagnostic : syndrome cérébral organique chronique + maladie physique	MP de 10 à 60mg die x6 semaines	Impression clinique et grille comportementale	Aucune différence entre MP et placebo	Patients très détériorés au plan physique et mental. Peu d'effets secondaires malgré les doses élevées
Holliday et Joffe 1965 [59]	Patients avec dépression surajoutée à un syndrome cérébral organique chronique	MP vs Protriptyline (imipraminique) vs placebo		MP supérieur à protriptyline et placebo	
Kaplitz 1975 [67]	44 patients « apathiques et démotivés » avec démence modérée	MP 20mg die x4 semaines	Echelle de comportement. Evaluation clinique de l'apathie	MP supérieur au placebo	Très peu d'effets secondaires
Branconnier et Cole 1980 [143]	56 patients âgés apathiques, avec dépression surajoutée à démence légère	MP ad 30mg die	Evaluation clinique du comportement, de l'apathie et mesures cognitives	MP supérieur au placebo, au plan du comportement et de l'apathie	Pas d'amélioration au plan cognitif

Il faut préciser que ces études ne sont pas récentes et que les composantes démentielles et dépressives sont mal définies. Il s'agit en général de syndromes cérébro-organiques d'origine variée chez le malade présentant de l'apathie et une faible motivation aux soins et à l'activation plutôt que de problèmes dépressifs réels.

De ces études, on retient que le méthylphénidate est supérieur au placebo surtout pour diminuer l'apathie [20]. Cependant ce traitement n'entraîne aucune amélioration cognitive chez les vieillards déments. On ne sait pas si l'effet favorable des psychostimulants dépend de l'amélioration d'une dépression sous-jacente non diagnostiquée ou d'une

stimulation non-spécifique. Enfin, même si ce traitement semble efficace, toutes ces études ne font qu'évaluer un effet à court terme.

En conclusion, il n'y a pas d'indication pour utiliser ces médicaments chez les personnes démentes car l'amélioration de l'attention et de l'état d'éveil n'entraîne pas de changement cognitif ou fonctionnel favorable. De plus, il est possible que ces médicaments risquent d'aggraver l'état confusionnel et même d'entraîner de l'agitation et des troubles importants de comportement chez les déments et les malades qui, sans être déments, présentent toutefois une altération des fonctions cognitives et du jugement [20].

#### 4) Dépression associée à une maladie physique.

Les principaux articles abordant cette problématique sont résumés au tableau V.

Tableau V: L'utilisation des psychostimulants pour des syndromes dépressifs associés à une maladie physique. Diagnostic fait selon les critères DSM-III (dépression).

Auteur/année	Type d'étude	Diagnostic psychiatrique	Maladie physique	Traitement	Résultats	Commentaires
Clark et Mankikar 1979 [22]	Essai clinique ouvert. 88 personnes âgées dans une unité de gériatrie active	« Motivation faible » à la réadaptation (sans dépression majeure)	Diverses	D-Amp ad 10mg die x3 semaines	Amélioration importante a/n comportement ale et fonctionnel chez 54%	Effets secondaires nombreux avec AMP (confusion et délire)
Katon et Raskind 1980 [68]	Etude de cas de 3 patients âgés (73-85 ans)	Dépression	Diverses	MP 10mg bid x durée variable	Amélioration rapide	
Kaufman et al. 1982 [69]	Etude de cas de 5 patients	Dépression majeure	Diverses	4 MP 10 à 20mg die (AMP 2.5 die)	Amélioration rapide	
Kaufman et al. 1984 [70]	Etude de cas de 5 patients	Dépression majeure	AVC	MP 10 à 20mg die	Amélioration rapide	
Kaufman et al. 1984 [71]	Etude de 4 cas (52 à 71 ans)	Dépression majeure	Post-chirurgie cardiaque	MP 10mg bid	Amélioration rapide	Peu de toxicité cardio-vasculaire
Fisch 1985 [38]	Etude rétrospective	Dépression	Diverses	MP	Amélioration dans 50% des cas	
Askinazi et al. 1986 [3]	Etude rétrospective de 13 cas de personnes âgées (58-89 ans)	Dépression majeure et autre	Diverses	MP 2.5 à 20mg die	Amélioration dans 54% des cas	Les femmes semblent mieux répondre que les hommes
Woods 1986 [135]	Etude rétrospective de	Dépression majeure et	Diverses	MP 5 à 30mg die, D-Amp	Amélioration dans 73% des	



	66 cas traités à l'hôpital	autres syndromes dépressifs		2.5 à 30mg die	cas	
Fernandez et al. 1987 [36]	Etude prospective ouverte 30 cas	Dépression majeure et autres syndromes dépressifs	Cancer	MP 30 à 80mg die	Amélioration dans 77% des cas	Pas de dépendance ni tolérance ni abus à long terme chez ces patients
Lingam et al. 1988 [86]	Etude rétrospective 25 cas	Dépression majeure	AVC	MP dose moyenne 26mg die	Amélioration dans 52% des cas	
Larsson et al. 1988 [82]	Etude contrôlée à double insu, 24 personnes âgées institutionnalisées	« fatigue » avec peu d'intérêt pour la réadaptation	Diverses	MP 10mg bid x9 jours vs placebo	Amélioration marquée dans ces 2 groupes	Biais important, stimulation ++ des patients durant l'étude
Gurian et Rosawsky 1990 [55]	Etude de cas de 2 patients très âgés (91 et 104 ans)	Dépression	Diverses	MP 1.25 à 5mg die à long terme	Amélioration soutenue	Faible dosage à long terme chez personnes très âgées
Pickett et al. 1990 [98]	Etude rétrospective de 129 patients, âge moyen 74 ans	Dépression majeure et autres syndromes dépressifs	Diverses	MP 5 à 20mg die, D-Amp 2.5 à 30mg die	Amélioration dans 81% des cas	Réponse rapide, résultats valables à court terme, 5 rechutes
Rosemberg 1991 [109]	Etude rétrospective de 29 patients, âge moyen 64 ans	Trouble d'adaptation et dépression majeure surtout	Diverses	MP à doses variables	Amélioration dans 55% des cas	
Massand et al. 1991 [89]	Etude rétrospective de 198 cas	Dépression majeure et autres syndromes	Diverses	MP et D-Amp à doses variables	Amélioration significative dans 70% des cas	Réponse rapide, effets secondaires réversibles dans 10% des cas

Il n'y a pas d'étude contrôlée, il s'agit ici d'études rétrospectives ou d'étude de cas portant sur l'utilisation des psychostimulants pour des dépressions associées à des maladies physiques (pneumonie, AVC, convalescence après une chirurgie majeure). Il n'y a qu'une seule étude prospective ; elle porte sur l'utilisation à long terme du méthylphénidate chez des malades cancéreux afin de vérifier le potentiel d'abus de ce médicament lors d'une utilisation en soins palliatifs [36].

Une ancienne idée des années 80 concernant l'utilisation des amphétamines comme test thérapeutique pour le choix d'un antidépresseur mériterait d'être réinvestiguée [104]. Certaines études avaient suggéré l'intérêt des amphétamine comme facteur prédictif d'une bonne réponse aux antidépresseurs tricycliques [8, 45, 110]. Les patients déprimés présentant une amélioration de l'humeur dans les heures qui suivent l'administration de

méthylphénidate, sont ceux qui répondraient le mieux à l'imipramine et à la désipramine. Ceux chez lesquels on n'obtiendrait pas cette amélioration de l'humeur (humeur inchangée ou dysphorie), répondraient mieux à l'amitriptyline et à la nortriptyline [111]. De même, une réponse positive (euphorie) à la dextroamphétamine serait prédictive d'une réponse favorable aux tricycliques noradrénergiques (imipramine, désipramine, nortriptyline) tandis qu'une réponse moindre ou dysphorique serait corrélée à la réussite d'un traitement par un tricyclique sérotoninergique (amitriptyline) [130]. Bien que les différents résultats de ces études restent l'objet de controverses, le concept d'un test permettant chez des patients médicaux d'instaurer l'antidépresseur adéquat et d'éviter ainsi une perte de temps dans le choix thérapeutique, reste séduisant au niveau théorique. Toutefois, cela paraît encore difficilement réalisable en pratique clinique quotidienne [104]. Des études complémentaires seraient nécessaires pour évaluer l'intérêt de tels tests.

### **c) Le méthylphénidate et le traitement analgésique**

La douleur, chez le patient atteint de cancer, est un problème fréquent et crucial. En effet, suivant les études, 38 % à 87 % de ces patients présentent une douleur nécessitant l'administration d'antalgiques [122]. La douleur devient chronique dans 60 à 90 % des cancers en phase avancée [26, 39]. La morphine ou ses dérivés administrés à des doses importantes restent souvent le traitement le plus adéquat pour soulager ces patients. Toutefois, certains d'entre eux conservent une réticence à un soulagement correct de leur douleur par crainte des effets secondaires de la morphine: baisse de la vigilance, somnolence importante, apparition de troubles cognitifs voire d'un syndrome confusionnel. Les psychostimulants ont des effets multiples en tant que traitement adjuvant dans la

prise en charge de la douleur. Ils potentialisent l'analgésie, diminuent la sédation et les troubles cognitifs induits par les opiacés et permettent une augmentation des doses d'opiacé chez les patients chez qui la prise en charge de la douleur est difficile.

La potentialisation de l'analgésie par la dextroamphétamine en association avec la morphine a été décrite pour la première fois dans les années 40. En 1977, Forrest et al. ont mené une étude randomisée en double aveugle sur les conséquences de l'ajout de dextroamphétamine à la morphine chez 450 patients en post-opératoire [40]. La dextroamphétamine a modifié la sensation de douleur de manière dose dépendante et a aussi amélioré les fonctions cognitives.

Le premier rapport sur l'utilisation des psychostimulants chez le patient cancéreux a été publié par Joshi et al. [64]. Cet essai non contrôlé avec 2.5mg de dextroamphétamine toute les 6 heures chez 19 patients a montré une diminution de la douleur, une augmentation de l'appétit, une amélioration comportementale, de l'activité et des performances. Dix patients ont, semble t'il développé une tolérance, mais répondaient à l'augmentation des doses.

Bruera et al. ont effectué une étude randomisée, en double aveugle, de type cross-over chez 32 patients avec des cancers avancés traités par des opiacés pour des douleurs modérées à sévère afin de comparer l'efficacité du méthylphénidate contre placebo [10]. La douleur, la somnolence et l'activité ont été améliorées par le méthylphénidate. Aucune toxicité particulière n'a été mise en évidence. Une autre étude effectuée par la même équipe [11] a examiné les effets du méthylphénidate sur la somnolence induite par les opiacés chez 50 patients présentant des cancers avancés ; 44 patients ont rapporté une amélioration concernant la somnolence. La réponse est détectable dans les 48 heures après

le début du traitement. La majorité des patients a nécessité une augmentation des doses avec le temps et le traitement a été poursuivi pendant une moyenne de 39 jours.

Les effets bénéfiques du méthylphénidate sur la somnolence induite par les narcotiques ont été confirmés par Wilwerding et al. [132] dans une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, chez 43 patients atteints de cancers. Ils ont observé une augmentation non significative des nausées et vomissements chez les patients traités, mais pas d'autre toxicité. Yee et Berde [136] ont effectué une revue rétrospective sur l'utilisation du méthylphénidate ou de la dextroamphétamine chez huit patients en pédiatrie traités par des opiacés. La somnolence a été réduite sans effets indésirables significatifs.

Il a été démontré que la détérioration des fonctions cognitives est un des effets indésirable de l'utilisation des opiacés [12]. Bruera et al. ont mené une étude pour examiner les effets du méthylphénidate sur les fonctions cognitives chez 20 patients atteints de cancers avancés et recevant des opiacés par perfusion sous-cutanée continue [14]. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 10mg de méthylphénidate le matin soit le placebo pendant 2 jours, puis cross-over. Une amélioration significative des fonctions cognitives a été mesurée avec le méthylphénidate par différents tests (tapotements rythmiques à l'aide des doigts, arithmétique, mémoire des chiffres, mémoire visuelle). Les auteurs ont noté une diminution dans les mesures visuelles analogiques (EVA) de la somnolence et de la confusion.

Des syndromes douloureux difficiles à prendre en compte peuvent nécessiter de hautes doses d'opiacés [100]. La sédation excessive est un des effets indésirables qui peut empêcher l'augmentation des doses jusqu'à la posologie efficace. Bruera et al. rapportent un essai non contrôlé chez 15 patients avec des cancers avancés et des douleurs associées chez qui la sédation limite le traitement par opiacés [13]. Les patients ont reçu 10mg de

méthylphénidate à 8h et 5mg à midi pendant que les opiacés étaient augmentés progressivement. Les résultats ont été une diminution significative sur les échelles visuelles analogiques de la sédation et de la douleur, et une augmentation de la dose moyenne équivalente en morphine. Un patient a développé une dysphorie aiguë lors du traitement, les autres patients ont bien toléré le médicament pendant une durée moyenne de 37 jours.

En résumé, les psychostimulants sont indiqués pour contrer la sédation induite par les opiacés et le déclin cognitif. Ils peuvent aussi permettre l'augmentation des doses d'opiacés chez les patients avec des syndromes douloureux difficiles à prendre en charge : cela doit être fait avec précaution car une dépression respiratoire peut apparaître lorsque les effets stimulants commencent à disparaître. Ils ne semblent pas être utiles pour seulement potentialiser l'effet analgésique en l'absence de limitation du traitement par opiacé pour cause de toxicité. Les psychostimulants sont aussi utiles comme antidépresseur, étant donné leur rapidité d'action et leur toxicité moindre comparé aux antidépresseurs tricycliques chez des patients avec une maladie associée.

#### **d) Le déficit cognitif secondaire au traitement anticancéreux**

Comme cela a déjà été étudié chez les personnes âgées présentant des altérations cognitives [67, 68, 98], les amphétamines pourraient être prescrites chez les patients cancéreux souffrant de perturbations cognitives séquellaires des traitements. En effet, les traitements anticancéreux chimiothérapie ou radiothérapie, comme les traitements antalgiques par opiacés, induisent fréquemment des perturbations cognitives chez les patients. La radiothérapie intracérébrale seule ou combinée avec de fortes doses de

Méthotrexate intrathécal employées dans le traitement des tumeurs cérébrales et des leucémies aiguës, sont souvent associés à une détérioration des fonctions intellectuelles, notamment chez les adolescents [27]. L'usage du méthylphénidate chez ce type de patients s'est avéré efficace sur les troubles de l'attention, de la concentration, de la mémoire, de l'apprentissage et du langage [27]. L'amélioration des différentes fonctions cognitives par ce traitement aurait une incidence certaine sur la qualité de vie de ces patients atteints de tumeurs cérébrales ou de leucémies, nécessitant des traitements neurotoxiques. Mentionnons l'utilisation avec succès du méthylphénidate sur les fonctions cognitives et l'humeur de patients atteints de SIDA [37, 60] ou de néoplasie cervico-faciale [35].

## **2) Après traumatisme crânien (lors de la rééducation)**

L'idée d'utiliser le méthylphénidate chez des patients après traumatisme crânien est venue du succès obtenu pour le traitement des patients THADA enfants ou adultes. Les caractéristiques du THADA incluent déficit de l'attention, hyperactivité et impulsivité. Ces problèmes sont aussi fréquemment observés après un traumatisme crânien. Chez les patients THADA, le méthylphénidate améliore la mémoire, l'attention et les troubles moteurs [72, 136].

Le mécanisme exact des troubles cognitifs dans le THADA n'est pas clairement élucidé, mais on suppose que l'efficacité du méthylphénidate vient de ses effets sur les neurotransmetteurs catécholaminergiques (cf. pharmacologie du méthylphénidate). Des

déficits dans la neurotransmission monoaminergique peuvent survenir lors de traumatisme crânien [141]. Il a aussi été montré que le THADA inclue une altération des fonctions motrices frontales, comme cela est fréquemment observé après un traumatisme crânien.

La conséquence majeure, et la plus handicapante du traumatisme crânien est l'altération cognitive post-traumatique. Bien qu'il n'y ait pas de consensus universel, la médication psychoactive, dont le méthylphénidate, peut apporter une amélioration significative des troubles cognitifs et comportementaux chez certains patients.

Des troubles cognitifs et comportementaux à long terme peuvent survenir après un traumatisme crânien modéré ou sévère. Les déficits généralement décrits sont : altération de l'attention et de la concentration, trouble de la mémoire, diminution des capacités à résoudre les problèmes et des fonctions exécutives. Des changements de personnalité sont aussi observés, souvent caractérisés par la désinhibition, l'apathie et l'irritabilité. Les conséquences peuvent souvent être prédites en tenant compte de la nature, de la sévérité du traumatisme et de l'âge du patient à sa survenue. Toutefois les conséquences à long terme du traumatisme crânien sont variables à cause de la variabilité des lésions et du dommage occasionné.

Une échelle largement utilisée pour évaluer la sévérité des troubles cérébraux est l'échelle de Glasgow (Glasgow Coma Scale : GCS). L'échelle GCS [120] est une mesure de la réceptivité après traumatisme cérébral, pour en évaluer les conséquences. Les patients sont évalués sur trois critères : ouverture des yeux, meilleure réponse motrice et verbale (cf. tableau VI). Les scores sont notés de 3 à 15.

Tableau VI: Glasgow Coma Scale

Ouverture des yeux		Réponse verbale		Réponse motrice	
E		V		M	
Spontanément	4	Normale	5	Aux ordres	6
A l'appel et au bruit	3	Confuse	4	Orientée	5
A la douleur	2	Inappropriée	3	Évitée (retrait du membre)	4
Jamais	1	Incompréhensible	2	Flexion stéréotypée du membre	3
		Absence	1	Extension stéréotypée du membre	2
				Nulle	1

Un score total entre 3 et 8 indique un traumatisme sévère, 9 à 12 modéré et 13 à 15 un traumatisme bénin.

Toute tentative pour évaluer les effets cognitifs et comportementaux de la médication psychoactive doit examiner le rôle du médicament en l'absence des symptômes de la « maladie ». Il n'existe que peu de données dans la littérature concernant l'utilisation du méthylphénidate chez les sujets sains et ceux qui l'ont étudié ont trouvé des différences significatives quant aux effets individuels ressentis par ces volontaires sains. Le médicament augmente généralement l'activité, l'éveil, et la communication et améliore le comportement, la mémoire et l'organisation [32, 92]. Cependant, il existe des preuves que le méthylphénidate perturbe l'attention chez les sujets sains [108], et des rapports concernant les effets indésirables ressentis tels que: anxiété, dysphorie, fatigue [21, 65].

Chez le patient après traumatisme crânien, le méthylphénidate pourrait accélérer le retour à la normale des neurones en hypofonctionnement et/ou des circuits neuronaux. L'administration semble être plus bénéfique en phase précoce [66], certainement parce que c'est à ce moment là que la normalisation de l'œdème cérébral, la mise en place des



taux de neurotransmetteurs et la formation des nouvelles synapses sont le plus aptes à se produire. C'est à ce moment que le médicament a la possibilité d'accélérer la rémission. Malheureusement, la plupart des études sont biaisées par l'inclusion de patients avec de grandes différences concernant la période post traumatique, à l'exception de Kaelin et al. (1996) [66] qui ont mené une des rares étude en contrôlant la durée depuis le traumatisme. Dans une étude prospective de 11 sujets, en utilisant des doses de 2,5mg deux fois par jour progressivement augmentées jusqu'à 15mg deux fois par jour, une amélioration significative de l'attention a été montrée chez les patients qui avaient subit le traumatisme entre 4 et 71 jours auparavant. Malheureusement, ils n'avaient pas contrôlé correctement l'âge et ils avaient inclus trois patients âgés de plus de 70 ans.

- **Effets cognitifs du méthylphénidate chez les patients après traumatisme crânien**

On a montré que le méthylphénidate pouvait améliorer certains aspects du fonctionnement cognitif chez les patients ayant subit un traumatisme crânien. Des résultats significativement positifs ont été trouvés dans les capacités mémorielles et d'apprentissage, d'attention et de communication verbale et non-verbale [33, 43, 61, 99]. Il a aussi été montré une amélioration dans la rapidité de réflexion [131]. La plupart de ces études ont sélectionné des sujets connus pour avoir des problèmes dans les capacités testées. Une étude n'a pas rapporté d'amélioration de la mémoire ni de l'attention après administration de méthylphénidate [113], ils n'avaient pas utilisés ces critères de sélection et un effet de plafonnement a peut être empêché les améliorations. C'était une étude randomisée en cross-over, contrôlée par placebo, avec administration de 0,30 mg/kg de méthylphénidate à 12 patients avec une large fourchette concernant les sévérités du traumatisme (GCS : 3-15). Les patients étaient entre 14 mois et 9 ans post traumatisme, ce

qui signifie que la période lors de laquelle on attend la meilleure amélioration est passée, et finalement, certains tests neuropsychologiques utilisés (Digit Symbol et Digit Span) n'étaient pas des tests standardisés mais plutôt des formes équivalentes de tests non définis. La crédibilité et la validité du test est donc remise en question.

Comparé à la récupération obtenue par la rééducation, les améliorations observées dans l'attention se sont révélées significativement supérieures avec le méthylphénidate [66]. Il est apparu que le méthylphénidate améliore le processus naturel de récupération. Les améliorations étaient toujours visibles même après arrêt du traitement [66]. D'autre part, en plus des possibles biais signalés plus haut, des questions se sont posées concernant le protocole un peu particulier de cette étude. Par exemple, Whyte et al. (1997b) [131] ont reporté que ni la durée ni l'ordre des sujets aux différents niveaux basaux n'était changée parmi les patients, ce qui rendait difficile la différenciation entre le recouvrement spontané et celui lié au traitement.

Plenger et al. (1996) [99] ont fait en sorte d'obtenir une étude plus méthodologique. Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo, avec administration de 0,15 mg/kg de méthylphénidate, ils ont aussi contrôlé l'âge des patients, la nature du traumatisme et ont essayé de recruter un nombre significatif de sujets (n=23), malgré tout celui-ci n'était tout de même pas aussi élevé qu'ils l'auraient désiré du fait du désintéressement des patients. Malheureusement, bien qu'ils revendiquent que cette étude montre que l'administration subaiguë de méthylphénidate puisse améliorer le recouvrement fonctionnel en phase précoce dans ce type de population, ils n'ont pas défini l'intervalle de temps depuis le traumatisme mieux que de dire cela fait 14 jours en moyenne. Quoiqu'il en soit, ils ont trouvé une amélioration dans les scores du Disability Rating Scale (DRS), qui est une mesure de l'état fonctionnel, et après 30 jours une amélioration significative de l'attention et de la mémoire a été observée. Après 90 jours,

pas d'autre amélioration n'a été montrée, cela a été attribué à un effet de plafonnement. Cela suggère donc que le traitement par méthylphénidate peut améliorer la récupération précoce des fonctions cognitives et motrices chez les patients atteints de traumatisme crânien modéré jusqu'à modérément sévère en augmentant la vitesse de récupération plutôt que d'influer éventuellement sur le degré de récupération qui aurait de toute manière été le même sans traitement.

Il a été rapporté que le méthylphénidate est efficace dans le traitement des troubles cognitifs et comportementaux chez les enfants atteints de traumatisme crânien. Bien qu'aucun détail concernant la dose de méthylphénidate, la méthode d'administration ou les mesures utilisées n'ait été renseigné, Hornyak et al. (1997) [61] ont revu les résultats médicaux d'un groupe de dix enfants atteints de traumatisme crânien, et ont trouvé que le méthylphénidate améliorait les fonctions cognitives, le comportement et l'éveil. Bien que l'échantillon dans cette étude ne soit petit, huit enfants sur dix ont montré une amélioration de l'attention et sept enfants ont aussi eu une amélioration du comportement. Chez ceux ayant eu une fenêtre thérapeutique (trois enfants), on a observé une détérioration du comportement. Cette étude a été effectuée peu de temps après le traumatisme (en moyenne 10 mois), ce qui valide la discussion précédente : le temps passé depuis le traumatisme est crucial pour obtenir les effets optimaux du méthylphénidate.

Une autre étude des effets du méthylphénidate sur des enfants atteints de traumatisme crânien a été menée par Williams et al. (1998). Dans une étude en double aveugle versus placebo de type cross-over avec un groupe de dix enfants, Williams et al. (1998) ont trouvé que le méthylphénidate n'avait aucun effet sur le comportement, l'attention, la mémoire ou la vitesse de réflexion. Malheureusement, il y avait une très grande variabilité entre les intervalles de temps depuis le traumatisme : entre 2 mois et 9 ans 3 mois. Le type de blessure n'étant pas très bien décrit, il est difficile de juger de la sévérité des

traumatisme et les essais ont été menés sur une période de 2 semaines pendant lesquelles deux évaluations ont été effectuées, au début et à la fin de chaque semaine. Durant les 4 premiers jours de la semaine avait lieu l'administration de méthylphénidate ou de placebo, ensuite une période de 3 jours de « washout » précédait le début d'un nouveau cycle avec soit le méthylphénidate soit le placebo. Les évaluations étaient menées une heure après l'ingestion du médicament. Les enfants n'ayant reçu le médicament que durant une période de 4 jours dans une des semaines et compte tenu de la grande variabilité des intervalles de temps depuis le traumatisme et du manque d'informations concernant le type de traumatisme, les auteurs prétendent que ces résultats ne sont pas significatifs en ce qui concerne l'efficacité chez ce type de patients.

Mooney et Hass (1993) [95], dans une étude randomisée versus placebo de 38 patients avec des traumatismes cérébraux sévères, ont administré 0,30 mg/kg de méthylphénidate et ont considéré son utilisation chez ce type de patients pour diminuer la colère. Ils ont aussi inclus dans l'étude un ensemble de tests neuropsychologiques. Dans un groupe de patients avec un niveau de colère élevé avant le traitement, le méthylphénidate a diminué significativement la colère ainsi que le niveau psychopathologique général. Il n'y a pas eu d'amélioration dans le comportement et dans la colère chez les sujets ayant un niveau de colère normal avant le traitement. Une amélioration au niveau de la mémoire a aussi été observée dans cette étude, mais encore une fois seulement chez ceux ayant un score élevé de colère avant le traitement [95]. Tous les sujets étaient au moins à 2 ans de distance du traumatisme pour minimiser les changements dus à la récupération spontanée. Le choix de cette variable a le désavantage de manquer la période pendant laquelle les effets thérapeutiques du méthylphénidate sont au maximum, c'est à dire le plus proche possible du traumatisme.

Dans une étude de type cross-over, randomisée, en double aveugle, versus placebo, chez un groupe de 15 patients avec des sévères traumatismes crâniens (tous avec un score sur l'échelle de Glasgow GCS<8), Gaultiere et Evans (1988) [43] ont administré des doses modérées de méthylphénidate (placebo pendant 2 semaines, 0,15 mg/kg deux fois par jour pendant 2 semaines et 0,30 mg/kg deux fois par jour pendant 2 semaines). Les familles ont reporté que les patients étaient plus attentifs, plus organisés, plus stable au niveau tempérament et avaient augmenté leur capacité mémorielle. Bien que les auteurs ait fait un effort considérable pour contrôler autant de variables que possible, les patients de cette étude ont subit des céphalées sévères, et avaient déjà passé de nombreux mois (jusqu'à 12 ans) depuis le traumatisme. Cela a peut-être empêché la détection des effets thérapeutiques pouvant arriver plus tôt, lors de la phase précoce. Cette étude montre donc des preuves des influences positives du méthylphénidate sur le comportement avec de longues périodes entre le traitement et le traumatisme, et suggère que des recherches soit faites concernant les effets du méthylphénidate sur le comportement immédiatement après le traumatisme. Des améliorations dans la mémoire sélective et dans la prononciation verbale ont été observées, mais seulement chez 10 des 14 patients ayant répondu au traitement par le méthylphénidate. Malgré peu d'effets secondaires significatifs, seulement 3 patients ont continué le traitement par stimulant après un an de suivi (les raisons ne sont pas énoncées). Les auteurs reportent que le méthylphénidate est efficace dans le traitement des problèmes cognitifs chez les patients ayant subit un traumatisme crânien, mais ils suggèrent qu'au bout d'un moment les effets diminuent et la tolérance se développe. Il n'a pas été mis en évidence de phénomène de tolérance chez le patient THADA, cas où le médicament est couramment utilisé, quoi qu'il en soit Gaultiere et Evans (1988) [43] suggèrent que les patients ayant subit un traumatisme crânien seraient moins stables que d'autres groupes de patients, et proposent un phénomène de tolérance

pharmacodynamique, un changement de la réponse neuronale. Ils ont montré que le méthylphénidate favorise le processus de récupération neuronal. L'idée est venue des études précliniques qui ont montré que les agonistes dopaminergiques favorisaient le processus de récupération cortical [125], et que le groupe qu'ils observaient (traumatisme crânien fermé) pourrait nécessiter un traitement par stimulants a un moment particulier du processus de récupération. Ils n'ont pas indiqué quand est-ce que cela pourrait être.

- **Problèmes méthodologiques des études réalisées jusqu'à maintenant.**

Les quelques études ayant considéré les effets comportementaux et cognitifs du méthylphénidate chez le patient ayant subi un traumatisme crânien étaient plus ou moins faussées par des imperfections méthodologiques [84]. Cela diminue évidemment la valeur de ces études et met en avant l'importance d'effectuer des essais contrôlés avec précaution. Il existe des problèmes prévisibles inhérents à ce type de recherche. Rassembler un groupe homogène est extrêmement complexe dans une étude sur le traumatisme crânien. En dépit d'efforts considérables, l'étude « parfaite » peut rarement être réalisée. Néanmoins, il est nécessaire de contrôler autant de variables que possible, tant que cela assure une évaluation plus valide scientifiquement dans le domaine en question.

## **2. Discussion sur les intérêts thérapeutiques avérés ou potentiels du méthylphénidate.**

### **2.1.Chez l'enfant et l'adolescent THADA**

#### **2.1.1.Efficacité**

Le méthylphénidate a déjà prouvé son efficacité dans le traitement du Trouble de l'Hyper-Activité avec Déficit de l'Attention [134]. Il existe plus de 170 essais contrôlés randomisés portant sur les psychostimulants et plus particulièrement le méthylphénidate, incluant plus de 5000 enfants d'âge scolaire (5 à 12 ans) dont la majorité étaient des garçons [50]. Huit études chez des enfants d'âge pré-scolaire ont aussi démontré son efficacité dans une telle population, bien qu'actuellement son utilisation chez ce type de patients est hors AMM [51]. Des améliorations à court terme ont été montrées sur les symptômes principaux d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. Dans de nombreux cas, le traitement a aussi amené une amélioration relationnelle avec les parents et les pairs, et un meilleur contrôle de la conduite et de l'agressivité. En effet, le THADA est le premier trouble comorbide associé aux troubles des conduites. Des essais thérapeutiques (7 études contrôlées) ont donc été réalisés avec le méthylphénidate dans le trouble des conduites (il existait une comorbidité THADA pour 6 des 7 études) et le méthylphénidate aurait une efficacité sur les manifestations d'agressivité pour les formes modérées du trouble des conduites [148].

Les nombreuses études réalisées durant des années ont été synthétisées dans quatre meta-analyses [79, 98] et une revue des revues [118]. Elles soutiennent toutes l'efficacité du

méthylphénidate, au moins à court terme, pour réduire les symptômes principaux du THADA autant que pour améliorer les capacités dans un certain nombre de domaines comme les relations avec les pairs et les performances scolaires. En comparaison au placebo, les effets majeurs [94] ont été mesurés sur les relations sociales et le comportement en classe, avec un pourcentage de réussite de 63 à 85% (moyenne 81%) et sur les tests d'attention, de distractibilité et d'impulsivité avec 75 à 84% d'amélioration (moyenne 78%). Les effets sur les tests d'intelligence et de niveau scolaire des élèves sont plus modestes, de 19 à 47% d'amélioration (moyenne 34%).

D'autre part, les données des RCP montrent une grande rapidité d'action, et les effets comportementaux sont donc quasi immédiats (à partir d'une heure après l'ingestion). Du fait de sa faible demie-vie, le méthylphénidate devait parfois être en plusieurs prises journalières. L'administration en milieu scolaire demandait un personnel qualifié et des procédures particulières de délivrance (stupéfiant), et la mise sur le marché de formes à libération prolongée permet actuellement d'éviter ces prises en milieu scolaire qui pouvaient être à l'origine de remise en cause pour les enfants et aussi d'une faible compliance au traitement.

Cependant, dans certains cas où les patients ne répondent pas au traitement par méthylphénidate (même à des posologies maximales de 60mg/j), ou lorsque l'emploi du méthylphénidate est discuté pour cause de syndrome de Gilles de la Tourette coexistant avec le THADA, une alternative de traitement est possible selon le Dr. Laurent pédopsychiatre au CHU de Grenoble. En effet, certains pédopsychiatres demandent des ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) pour l'utilisation de l'atomoxétine (Strattera®), un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline déjà utilisé dans de nombreux autres pays dans le cadre du THADA. Des études complémentaires seraient



nécessaires afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement et de pouvoir éventuellement l'utiliser dans le cadre d'une AMM.

### **2.1.2. Diminution de la tendance à l'abus de drogue et/ou d'alcool**

Il est communément admis que le THADA puisse être à l'origine d'abus ou de dépendance de substances (drogues et/ou alcool) du fait d'essais d'automédication [74], ou des effets directs de la maladie (impulsivité) et de leurs conséquences (faible estime de soi).

Timothy et al. (2003) [121] ont effectué une meta-analyse pour évaluer la relation entre la thérapie par psychostimulants et le risque relatif d'abus de substances chez les jeunes atteints de THADA. Six études (2 avec suivi dans l'adolescence et 4 avec suivi à l'âge adulte) ont été incluses avec un total de 674 patients traités et 360 non traités suivis pendant un minimum de 4 ans. Les auteurs ont montré que les enfants THADA traités avaient une diminution de 1.9 fois du risque d'abus de substances par rapport à ceux non traités. Les études ayant effectué un suivi lors de l'adolescence ont montré un meilleur effet protecteur contre le risque d'abus de substances que les études ayant suivi des patients à l'âge adulte. Des analyses complémentaires ont montré que les résultats obtenus ne pouvaient pas être dus à un cas particulier d'étude ou à un biais de publication. Les auteurs ont donc suggéré qu'un traitement par psychostimulants dans l'enfance chez les patients THADA était associé avec une réduction du risque d'abus de drogue et/ou d'alcool à l'âge adulte.

## 2.2. Après traumatisme crânien

Les études actuelles semblent montrer que le méthylphénidate est efficace chez ce type de patients, dans le sens où il accélère la récupération cognitive et fonctionnelle lors de la rééducation et non pas dans le sens où il augmente le seuil de récupération. C'est à dire que les patients atteignent le même seuil de récupération avec ou sans traitement, mais que le méthylphénidate accélère ce phénomène. Les effets du méthylphénidate sur le comportement et la cognition chez le patient ayant subi un traumatisme crânien n'ont pas été systématiquement et soigneusement recherchés. De nombreux auteurs se sont penchés sur le problème et ont effectué de petites études, mais malheureusement la plupart d'entre elles ne contrôlaient pas toutes les variables possibles et certaines ont conduit à une administration de méthylphénidate de manière inappropriée (doses trop faibles, pas au pic plasmatique, patient pas dans un état stabilisé). Les connaissances actuelles dans ce domaine indiquent un potentiel énorme pour de prochaines investigations de manière encore plus contrôlée. Ce que l'on peut retirer des anciennes études est la nécessité pour les investigateurs : d'élucider avant les essais quelles sont les caractéristiques cognitives susceptibles d'être améliorées par l'administration de méthylphénidate, de cette manière des tests d'évaluation plus appropriés pourraient être utilisés ; de clarifier les posologies et les heures d'administration du médicament. En outre, des contrôles soigneux en respect avec le choix des patients devraient être effectués, l'âge et le résultat de l'échelle GCS au moment du traumatisme, l'existence de déficit cognitif et le statut fumeur ou non fumeur devraient être notifié. Les études futures devraient examiner la potentialisation possible du méthylphénidate sur les méthodes connue de rééducation neurocognitive [141].

Bien que le méthylphénidate puisse être administré avec sécurité et sans conséquence négative significative chez les patient ayant subi un traumatisme crânien, d'autres

traitements médicamenteux ont des influences moins positives. En dépit d'un profil très enclins aux effets indésirables, les antipsychotiques sont souvent prescrits pour traiter des difficultés comportementales chez le patient ayant subi un traumatisme crânien [102]. En outre, l'efficacité clinique des antipsychotiques chez le patient ayant subi un traumatisme crânien n'a pas été prouvée dans des études convenablement contrôlées, c'est pourquoi leur efficacité et sécurité d'emploi à long terme dans ce type de population reste une interrogation. Il serait plus approprié en ce moment de rechercher des options moins dangereuses comme le méthylphénidate et de donner plus de considération à leur efficacité potentielle en terme de rendu psycho-socio-professionnel.

### **2.3. Dans le cadre de la dépression rebelle**

L'ensemble des articles publiés suggère un effet favorable des psychostimulants auprès des patients présentant une maladie physique associée à un tableau dépressif. La plupart des auteurs mentionnent la rapidité d'action des médicaments psychostimulants, lesquels sont efficaces en quelques jours. Tous les auteurs rapportent une bonne tolérance du médicament et les quelques effets secondaires significatifs mentionnés sont réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant, avant de considérer l'utilisation clinique de ces drogues, quelques avertissements sont nécessaires.

La prévalence de la dépression chez les malades hospitalisés varie de 12 à 36% selon les critères utilisés. Rodin et Voshart [107] rappellent la complexité de ce diagnostic. Une dépression peut être causée par des facteurs organiques liés à la maladie physique (état nutritionnel, trouble électrolytique, trouble hormonal) ou par un effet secondaire de la médication. Si tel est le cas, il s'agit de traiter la cause sous-jacente. Par ailleurs, il existe une grande variété du mode de présentation de dépression associée à la maladie physique,

dans certains cas l'état dépressif peut être surestimé alors qu'il ne s'agit en fait que de courtes périodes de découragement survenant dans le processus d'acceptation de la maladie. Il peut y avoir également un chevauchement entre les symptômes de la maladie et la dépression : par exemple, les malades peuvent souffrir d'anorexie, de perte de poids ou d'insomnies liées à l'une ou l'autre de ces conditions. Certaines affections cérébrales peuvent causer de l'apathie et mimer un état dépressif. Il s'agit alors d'un syndrome affectif organique.

Pour parer à ces difficultés, il faut faire une bonne évaluation psychiatrique de la dépression, analyser les facteurs psychosociaux pouvant y contribuer, traiter la condition médicale sous-jacente lorsque cela est possible et, s'il y a persistance des symptômes dépressifs significatifs après traitement de la condition médicale, débiter les antidépresseurs en envisageant un des traitements reconnus de la dépression. Cependant, la prescription de psychostimulants peut être envisagée chez les patients qui ne répondent pas ou qui ne peuvent pas tolérer les effets secondaires des traitements habituels et chez qui une réponse rapide est nécessaire afin d'éviter l'aggravation de l'état physique.

- **Quand et comment prescrire des psychostimulants dans cette indication**

Bien que l'utilisation des médicaments antidépresseurs reconnus et acceptés à cette fin soit préférable, certaines études montrent que les psychostimulants peuvent être indiqués dans certaines situations cliniques.

Les principales indications (hors AMM) des psychostimulants pour le traitement de syndromes dépressifs chez les personnes âgées sont :

- problème avec les thérapies classiques (contre-indication ou effets secondaires majeurs) ;

- thérapie adjuvante pour la dépression réfractaire ;
- nécessité d'une réponse rapide (risque suicidaire, risque vital), risque de complications physique secondaire à une immobilisation prolongée (plaie, ankylose) ;
- malade âgé apathique, faiblement motivé à la réadaptation physique et présentant de l'hypersomnie ;
- malade en soins palliatifs.

Ces indications découlent de la revue de la littérature [20, 36, 47, 63].

S'il y a indication de prescrire un psychostimulants, Clark et Mankikar (1979) [22] suggèrent d'utiliser le méthylphénidate plutôt que l'amphétamine qui risque d'avantage d'engendrer de la confusion chez le sujet âgé. En raison de sa demie-vie, le méthylphénidate doit être pris en doses fractionnées : la première prise tôt le matin et la dernière, avant 16h00 afin de ne pas perturber le sommeil et l'endormissement. La dose habituellement efficace de méthylphénidate se situe entre 10 et 30 mg/jour en deux à trois prises. Une réponse clinique devrait être évidente en moins d'une semaine, sans quoi le traitement devra être revu.

Faute d'études concluantes sur l'efficacité et les dangers à long terme, il est recommandé de cesser progressivement le médicament lorsque le malade est asymptotique depuis quelques jours. S'il y a récurrence, une réévaluation de la possibilité d'une dépression sous-jacente est recommandée et, s'il y a lieu, d'initier un traitement conventionnel de la dépression (tricycliques, inhibiteurs de recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la monoamine-oxydase). Le rapport bénéfice/risque peut être différent chez les malades en soins palliatifs et/ou chez ceux ayant une dépression réfractaire et une utilisation prolongée peut être acceptable dans ces contextes.

Chez les patients âgés, en raison des problèmes rencontrés avec les traitements antidépresseurs (effets secondaires nombreux, délais d'action) la prescription d'un psychostimulant peut être une alternative acceptable surtout chez ceux qui présentent une dépression associée à une maladie physique. Cependant, ce traitement doit être prescrit pour une courte période. A l'occasion, il pourrait être utilisé à plus long terme chez les malades présentant une dépression réfractaire ou en soins palliatifs. En plus des contre-indications (psychoses, épilepsie, tachyarythmie), la plus grande prudence est recommandée chez les personnes qui ont des traits de dépendance ou une tendance à l'abus de substance (médicaments, alcool, drogues). Des études bien contrôlées seraient nécessaires afin de prouver hors de tout doute la valeur de ces traitements.

#### **2.4.Chez le cancéreux**

Au travers de la revue de la littérature effectuée par Reich et Razawi [104], il apparaît possible de proposer les amphétamines comme traitement de première ligne en cancérologie dans les deux indications suivantes: les patients déprimés en phase terminale et ceux atteints de douleurs nécessitant de fortes doses d'opiacés avec des répercussions sur la vigilance et les fonctions cognitives. Dans ces cas où une réponse thérapeutique rapide serait souhaitée, un traitement par amphétamines pourrait être instauré. Celui-ci pourrait être également un traitement de deuxième ligne dans les échecs d'un traitement antidépresseur par tricycliques ou par SSRI correctement mené. Enfin, si le trouble dépressif restait réfractaire à cette deuxième ligne, les amphétamines en association avec les antidépresseurs pourraient constituer un traitement de troisième ligne des troubles dépressifs.

Actuellement, la prescription du méthylphénidate en dehors des seules indications reconnues en France à savoir le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans et la narcolepsie après échec des autres traitements se ferait hors AMM. Le méthylphénidate et éventuellement la dextroamphétamine devraient pouvoir obtenir l'AMM afin de faire partie de l'arsenal thérapeutique destiné à améliorer le confort des patients cancéreux selon les Dr. Reich et Razawi. Cette classe de psychotropes permet un soulagement rapide des symptômes dépressifs, une amélioration des fonctions cognitives et parfois une action antalgique associée. Leur emploi reste encore trop tributaire des réticences médicales. Utilisées de longue date par certaines équipes anglo-saxonnes, elles gardent encore mauvaise presse dans les pays francophones ce qui limite considérablement leur prescription. Pourtant, les études anglo-saxonnes tendent à démontrer leur innocuité. Des risques de toxicomanie ne sont pas rapportés dans cette population. D'autre part, la relative innocuité du méthylphénidate et sa clairance élevée en font une molécule de choix en cas de défaillance multiviscérale, ce qui est souvent le cas chez le patient en fin de vie. Les efforts destinés à améliorer le niveau de confort et la qualité de vie des patients doivent pouvoir dans un proche avenir faire changer la perception de ces médicaments [104].

### **3. Discussion sur les difficultés et complications rencontrées avec le méthylphénidate**

#### **3.1. Mise en place du traitement**

##### **3.1.1. Statut, conditions de prescription et de délivrance.**

En France, le méthylphénidate a connu plusieurs statuts législatifs :

- obtention d'un visa en 1959,
- obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1975 dans le traitement des psychasthénies et des troubles du comportement de nature hyperkinétique chez l'enfant,
- retrait de l'AMM en 1986 et obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation de 1986 à 1994,
- procédure dérogatoire d'utilisation compassionnelle de juin 1994 à juillet 1995.

Puis, la Ritaline® (comprimés de 10 mg) a obtenu une AMM pour l'indication du THADA chez les enfants de plus de six ans le 31 juillet 1995 et est commercialisée depuis le 23 septembre 1996. Une extension d'AMM a été accordée en 1999 pour l'indication concernant la narcolepsie.

Le traitement est soumis à une **prescription initiale hospitalière** [article R.5143-5-3 du C.S.P] valable un an, réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie, pédiatrie ou centre du sommeil. Dans les périodes intermédiaires, tout médecin peut renouveler la prescription [145].



La méthylphénidate est un médicament appartenant à la **classe des stupéfiants** [article R.5213 du C.S.P]. La prescription (PIH et renouvellement) doit être établie sur une ordonnance sécurisée (28 jours maximum). La qualification ou le titre du prescripteur de la PIH doit être vérifié.

La dispensation se fait sur présentation :

- de la PIH valide, rédigée sur ordonnance sécurisée (28 jours maximum),
- ou de l'ordonnance de renouvellement rédigée sur une ordonnance sécurisée (28 jours maximum) et de la PIH datant de moins d'un an.

Les nom et qualification du médecin hospitalier prescripteur de la PIH, et le nom de l'établissement ou du service hospitalier (lieu d'exercice) doivent être reportés sur l'ordonnancier.

L'ordonnance sécurisée originale dûment munie des mentions réglementaires est remise au patient. La copie est à archiver à l'officine alphabétiquement par nom de prescripteur et chronologiquement et à conserver trois ans (Ordre national des pharmaciens, 2003).

### **3.1.2. Posologie utilisée**

Des constatations faites précédemment, la posologie idéale de MPH n'existe pas. Certains patients THADA peuvent être améliorés par des doses faibles (0,3 mg/kg/jour), alors que d'autres auront besoin de doses plus fortes (1 mg/kg/jour), du fait des variations interindividuelles, d'indications différentes et de l'existence de sous-groupes symptomatiques de THADA, les uns présentant des troubles de l'attention au premier plan, les autres présentant une hyperactivité motrice prédominante. En conséquence, la prescription de MPH doit être progressive, en commençant par une faible dose (0,15 à 0,30 mg/kg/jour). En fonction de la réponse clinique et de l'objectif thérapeutique, le

traitement sera réévalué et la dose augmentée par paliers, jusqu'à la dose maximale de 1 mg/kg/jour, sans dépasser toutefois la dose critique de 2 mg/kg/jour afin de limiter un retentissement staturo-pondéral. A cette dose, si aucun effet n'est noté au bout d'un mois, le traitement est considéré comme inefficace et doit être interrompu.

Le traitement est administré en deux prises, le matin et le midi. Exceptionnellement une prise dans l'après-midi peut être proposée, mais les prises vespérales sont à proscrire en raison des risques d'insomnie. Enfin, les interruptions thérapeutiques durant les fins de semaine et les vacances scolaires sont préconisées [81, 83, 97, 144].

Dans le cadre de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil, la posologie chez l'enfant de plus de six ans reste la même que pour le THADA (à adapter en fonction de la réponse clinique). Chez l'adulte, la posologie initiale est de 10 à 15 mg/j avec augmentation progressive si nécessaire jusqu'à la posologie maximale de 60 mg/j. Les posologies moyennes sont en général de 20 à 30 mg/j en une à trois prises (matin, midi, 16 heure) selon les patients.

De nouvelles formes à libération prolongée sont actuellement sur le marché. Cette nouvelle formulation, permettra d'éliminer la prise du milieu de journée et donc d'améliorer l'observance du traitement.

Aucune forme injectable de méthylphénidate n'est commercialisée à ce jour [138].

Les posologies et la durée de traitement dans les utilisations hors AMM ne sont pas encore bien établies et de nouvelles études pourraient permettre d'évaluer plus précisément les doses à utiliser pour ces indications. Quoiqu'il en soit, la posologie devra être adaptée en fonction des résultats cliniques.

### **3.1.3. Difficulté de diagnostic et diagnostic différentiel dans le cadre de l'AMM**

#### **1) THADA**

Le diagnostic de THADA nécessite une démarche particulièrement rigoureuse et une évaluation standardisée. Le clinicien s'appuie sur différentes sources de données pour établir le diagnostic :

- examen clinique,
- entretien avec la famille,
- données issues des enseignants et des autres environnements du sujet,
- évaluation clinique standardisée utilisant des échelles d'évaluation,
- examens paracliniques de la neuro-cognition.

Cependant, il existe des formes atypiques dont seule l'évolution permet d'établir le diagnostic.

Par ailleurs, le THADA doit être différencié d'une instabilité secondaire à des traitements médicamenteux (anti-épileptiques, corticoïdes), à certaines conditions environnementales défavorables. Les symptômes du THADA restant très généraux, ils peuvent être retrouvés dans des pathologies psychiatriques autres dont il faut également tenir compte lors du diagnostic différentiel: un retard mental, une surdité, un autisme, des troubles des apprentissages... Nous noterons ici la grande différence concernant la prévalence d'enfants diagnostiqués THADA entre les pays d'Amérique du Nord (3 à 5% des enfants scolarisés) et les pays d'Europe (environ 0,5%). Cela confirme la nécessité d'établir un diagnostic précis de ce trouble afin d'éviter une surmédication chez des patients ne nécessitant peut-être pas de traitement médicamenteux.

## **2) Narcolepsie**

Dans cette indication, le méthylphénidate n'est utilisé en France qu'après échec des autres traitements disponibles (Olmifon®, Modiodal®). Le diagnostic est ici beaucoup plus aisé et certain que dans le cadre du THADA car la narcolepsie est bien définie par des critères cliniques et biologiques.

### **3.2.Effets indésirables/tolérance/accoutumance**

#### **3.2.1. Tolérance, effets secondaires**

Les effets secondaires sont relativement peu nombreux et d'apparition variable selon les sujets. Ils sont proportionnels à la dose et disparaissent généralement à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement [9]. Par ordre décroissant apparaissent l'anorexie associée à une perte de poids (41 %), des troubles du sommeil ou insomnies (28 %), des douleurs abdominales (17 %), des céphalées (10 %). Dolfus et Petit mentionnent les résultats d'une étude de 1969 qui évalue une perte de poids de 0,7 kg en moyenne chez des enfants traités par la dose de 40 mg/jour de MPH, malheureusement cette moyenne n'est pas corrélée à un poids moyen et le résultat n'est pas exploitable[146].

Une synthèse des effets indésirables du méthylphénidate a été effectuée à partir de 29 essais cliniques [5]. L'insomnie est citée dans 26 de ces essais, la diminution de l'appétit dans 23 essais, la perte de poids dans 12 essais, l'irritabilité dans 13 essais, les douleurs abdominales dans 11 essais, les céphalées dans 10 essais. Par ailleurs, un essai clinique contre placebo, mené chez 83 enfants, a évalué les effets indésirables du méthylphénidate

en fonction de la dose quotidienne reçue (0,6mg/kg ou 1 mg/kg) [6]. Quatre effets indésirables ont été statistiquement plus fréquemment observés avec le méthylphénidate qu'avec le placebo: une diminution de l'appétit, des insomnies, des douleurs abdominales et des céphalées [150]. Il faut signaler que les effets digestifs sont plus fréquents en début de traitement et ,en règle générale, sont transitoires et diminuent ou cessent à l'arrêt du traitement ou à la diminution des posologies.

L'insomnie, en particulier, ne semble pas représenter un effet indésirable majeur. En effet, dans une étude randomisée croisée, réalisée en double aveugle contre placebo, 12 enfants hospitalisés dans un service de psychiatrie infantile et présentant un THADA ont reçu à 16 heures, soit du MPH à la dose de 10 ou 15 mg, soit un placebo pendant 12 jours. L'évaluation, effectuée par le personnel soignant, a porté sur les troubles du comportement entre le moment de l'administration du médicament et le coucher, sur le délai d'endormissement et sur la qualité du sommeil : le MPH a amélioré les troubles du comportement, quelle qu'ait été la dose, et surtout, il n'a pas modifié le délai d'endormissement ; d'autre part, les enfants recevant le MPH à la dose de 10 mg ont été jugés moins fréquemment fatigués au réveil qu'avec 15 mg ou sous placebo. Une troisième prise de MPH en fin d'après-midi peut donc être prescrite chez les enfants dont les troubles comportementaux persistent dans la soirée [145].

La somnolence, l'énurésie, l'augmentation de la fréquence cardiaque au repos, les difficultés d'éveil, la tristesse et l'augmentation de la tension artérielle s'observent tout de même, mais moins fréquemment [152].

Les dernières modifications des RCP indiquent de très rares douleurs angineuses.

Un syndrome dépressif avec régression psychotique a été décrit dans la littérature chez un enfant traité par le MPH, il s'agit du seul cas présenté comme un syndrome de sevrage qui

ait été retrouvé [150].

D'autres effets indésirables sont beaucoup plus rares et peu connus, et publiés comme des cas individuels. Certains seront développés dans le chapitre suivant d'après les données de la banque de pharmacovigilance Française. C'est ainsi que peut survenir un syndrome paranoïde, véritable réaction psychotique aiguë expérimentale avec délires et hallucinations, qui disparaît avec la diminution des doses ou l'arrêt du traitement [150].

De rares éruptions cutanées ont été décrites ainsi que des cas de prurit, d'urticaire et d'atteintes des phanères. Des cas isolés de purpura thrombopénique, de dermatite exfoliatrice et d'érythème polymorphe ont été rapportés, ainsi que des poussées de fièvre et des arthralgies [144, 148].

Des phénomènes de rebond en fin de journée ont été rapportés (irritabilité au retour de l'école, excitation, hyperactivité motrice et insomnie), ils sont le plus souvent sans importance clinique. Une faible dose administrée en fin de journée améliore souvent les troubles [145].

Des effets secondaires endocriniens ont été mis en évidence. Ils apparaissent au long court. Bien que peu fréquents, ils restent préoccupants. Ainsi, le MPH provoquerait un retard de croissance et une baisse de la prolactinémie [145].

#### \* MPH et hormone de croissance (GH)

L'hypophyse antérieure libère l'hormone de croissance, dont le rôle principal est la croissance du squelette, des muscles et des viscères. La libération de cette hormone est sous contrôle de mécanismes régulateurs complexes impliquant positivement le GRF (facteur déclenchant la sécrétion de l'hormone somatotrope) ou somatocrinine

hypothalamique et négativement la somatostatine (GH-IF), également hypothalamique. La dopamine et la noradrénaline stimulent physiologiquement la sécrétion de GH par potentialisation de l'effet activateur du GRF et modulation de l'effet inhibiteur de la somatostatine.

Chez les enfants traités par le MPH en prise unique, une élévation rapide de la GH plasmatique est constatée. Le pic sérique s'observe parallèlement au pic sérique du MPH, environ deux heures après l'ingestion. En traitement chronique, les taux de GH sont normaux, en raison probablement de la participation des mécanismes de régulation hypothalamo-hypophysaires [146]. Si le mécanisme est inconnu, des hypothèses variées sont proposées. Ainsi Mefford et Potter [90] expliquent l'augmentation de la GH par l'augmentation de la sécrétion d'adrénaline produite par l'effet du MPH sur les récepteurs hypothalamiques. Pour Dulcan [31], il semble que le mécanisme du retard de croissance constaté implique une altération du métabolisme cartilagineux et ne s'explique pas par le taux plasmatique de GH. Greenhill [49] propose un effet indirect lié au manque d'appétit qui limite l'absorption de calories et, en conséquence, la croissance.

Quant au retentissement clinique, les études sont contradictoires sur l'arrêt éventuel de la croissance provoqué par l'administration de Ritaline®. Si certains auteurs constatent une diminution de la croissance chez les enfants traités par MPH en comparaison de témoins non traités, après plusieurs années de thérapies, d'autres démontrent le contraire. Schaywitz et coll. [151] indiquent que la réduction de la taille semble liée à la dose annuelle totale administrée et expliquerait les résultats divergents. Le retentissement sur la croissance concernerait surtout les sujets traités par de fortes doses (au-delà de 2 mg/kg/jour), sans interruption thérapeutique pendant une durée supérieure à deux ans [48, 144].

### \* MPH et prolactine (PRL)

L'hypophyse antérieure libère la prolactine (PRL) qui permet le déclenchement et le maintien de la lactation chez la femme *post partum*. La sécrétion de PRL est notamment sous contrôle d'une inhibition produite par la dopamine hypothalamique. En outre, la libération de cette hormone est également sous contrôle hormonal hypothalamique, impliquant positivement le PRF ou facteur de libération de la prolactine, et négativement le PIF ou facteur inhibiteur de la prolactine. Greenhill [49] rapporte une réduction de la prolactinémie, en cas de traitement au long cours par MPH, chez les enfants hyperactifs. Selon Schaywitz et coll., la prolactinémie passe de 9,5 mg/ml à 3,8 mg/ml, en prise aiguë de MPH [151]. Cet effet suggère là encore un effet dopaminergique passant par le MPH, mais peu d'auteurs ont explicité ce point, probablement parce que cette modification hormonale a moins de conséquence pour l'enfant que celle de l'hormone de croissance.

D'autre part, une étude réalisée en 2005 par Ricaurte et al. [105], montre une toxicité de l'amphétamine chez les primates non-humains sur les systèmes dopaminergiques centraux, au niveau des terminaisons nerveuses dopaminergiques du striatum, à des doses similaires de celles utilisées dans le traitement du THADA. Bien entendu, il serait prématuré d'extrapoler les résultats en ce qui concerne le méthylphénidate et d'autre part en ce qui concerne les traitements par amphétamines chez les patients THADA, et ce pour plusieurs raisons : les systèmes enzymatiques chez les primates non-humains pourraient différer et le déficit reconnu en dopamine chez ce type de patient pourrait engendrer des résultats différents. Il serait nécessaire d'étudier cliniquement ces paramètres chez des patients THADA dans le cadre d'un traitement par amphétamine et par méthylphénidate.



### **3.2.2. Données de pharmacovigilance française**

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation d'un médicament. Elle comporte le signalement des effets indésirables et le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention, la réalisation de toutes études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments. Cet ensemble de techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque médicamenteux permet donc de réévaluer en permanence le rapport bénéfice/risque du médicament utilisé et d'optimiser l'information médicale apportée au prescripteur.

L'étude des données de pharmacovigilance depuis une dizaine d'année met en évidence deux types de notification concernant le méthylphénidate: surdosage et effet indésirable.

#### **1) Surdosage**

Les deux notifications de surdosage sont en rapport avec des tentatives de suicide : un enfant de 13 ans avec les comprimés de son frère traité pour THADA (dosage 378 ng/L, normale : 10-60 ng/L) et une femme de 29 ans par polymédication dont 2 boîtes complètes de Ritaline®. Chez les deux sujets, l'évolution a été favorable et sans séquelles.

#### **2) Effets indésirables**

- Retard de croissance

Deux cas d'inflexion modérée de la courbe de croissance chez des enfants de 8 et 10 ans depuis l'introduction de la Ritaline® alors que les habitudes alimentaires semblent ne pas avoir changées.

- Hallucination, délires, agitation

Quatre cas :

Un patient de 46 ans traité en vue d'une psychostimulation (posologie non renseignée), une fille de 13 ans (THADA) avec hallucinations visuelles, auditives et olfactives dans un contexte d'anxiété majeure avec sensation de danger imminent, un enfant de 10 ans (THADA) lors de la réintroduction après une fenêtre thérapeutique de 5 jours, et une fillette de 8 ans traitée par Ritaline® pour son THADA et Atarax® pour l'anxiété (peut-être induite par le méthylphénidate) présente des hallucinations visuelles importantes et une mydriase 10 jours plus tard. Dans tous les cas, la régression s'est faite sans séquelles à l'arrêt ou à la diminution du traitement.

- Convulsions

Quatre cas :

Révélation d'une épilepsie chez un enfant de 7 ans traité pour THADA. Le traitement est poursuivi actuellement en association avec Dépakine®.

Diminution de l'activité d'un traitement antiépileptique chez un enfant de 5 ans et demi lors de l'augmentation de posologie de la Ritaline®.

Un cas de crise hypertonique des membres du coté gauche avec fixité du regard et mydriase bilatérale chez une enfant de 12 ans traité par 15mg de MPH pendant plus d'un an et demi a conduit à l'arrêt du traitement.

Une fillette de 7 ans traité pour THADA depuis 17 mois retrouvée inconsciente avec émission d'urine et cyanose.

- Abus de médicaments, toxicomanie

Une seule notification chez un patient de 33 ans avec antécédents de dépendance aux opiacés et à la cocaïne dans le cadre d'un usage détourné. La Ritaline® était importée d'Espagne.

- Vasodilatation cutanée et prurit

Un enfant de 7 ans THADA sans antécédents allergiques présente suite à la prise de Ritaline une chaleur faciale avec rougeurs (vasodilatation) pendant 4 heures avec prurit relativement diffus.

- Tics

Le méthylphénidate est connu pour avoir un potentiel à l'exacerbation des tics.

Un cas chez un enfant de 9 ans traité pour THADA avec apparition de tics type clignement des yeux depuis que le traitement est instauré.

Un cas chez une enfant de 8 ans traité par 20mg de MPH par jour pour dyslexie avec apparition de tics moteurs signalés par l'institutrice.

- Bradypsychie

Diminution de la réactivité et de l'attention lors du changement de traitement chez une fille de 16 ans: Ritaline 10mg® 6 comprimés par jour remplacé par Concerta LP 54mg®.

- Effets thérapeutique inattendu

Un cas de disparition du somnambulisme chez un enfant traité pour THADA avec reprise des crises lorsque l'arrêt du traitement est supérieur à 3-4 semaines.

- Troubles neurologiques atypiques

Un cas chez un enfant de 8 ans et demi avec antécédents d'instabilité dans l'enfance (non précisé), traité par 15mg de méthylphénidate par jour présente, un mois après le début du traitement, des troubles neurologiques atypiques (enfant couché par terre, gémissement, propos incohérents, agitation psychomotrice...) ayant duré une dizaine de minutes. Ce cas a été d'évolution favorable à l'arrêt du traitement, la réintroduction a été positive en milieu hospitalier et le traitement définitivement interrompu.

- Allergie

De rares réactions cutanées sont décrites dans les RCP du méthylphénidate.

Quatre cas :

Un enfant de 7 ans présente des éruptions maculo-papuleuses prurigineuses après initiation de son traitement par Ritaline® ; un cas d'urticaire géante chez une fille de 13 ans THADA, traitée par 25 mg/j de méthylphénidate, d'évolution favorable à l'arrêt du traitement et après administration de médicaments anti-H1 ; une éruption érythémateuse nécrotique en cocarde, fixe, sans atteinte muqueuse chez un patient de 7 ans THADA, s'améliorant en 5 jours après arrêt du traitement ; une éruption purpurique des deux membres inférieurs et des fesses quelques jours après le début du traitement par méthylphénidate 10 mg/j chez une fillette de 7 ans prise en charge pour troubles du langage associés à un déficit de l'attention.

- Hypertension intracrânienne et hypoacousie

Un cas déclaré d'hypoacousie associée à une hypertension intracrânienne chez un enfant de 13 ans.

Un cas de migraines chez un enfant traité pour instabilité par 15 mg/j de Ritaline®

- Fatigue et épuisement

Un enfant de 13 ans traité pour THADA se plaint depuis la prise de Ritaline® de ne plus avoir notion de fatigue ni de limite de l'effort physique, et ne s'arrête qu'à l'épuisement.

- Nausée, fièvre, malaise

Symptomatologie apparue lors de l'augmentation de posologie de 10 mg 2 fois/jour à 15 mg 2 fois/jour chez un enfant de 7 ans et demi. L'évolution a été favorable à la diminution de la posologie.

- Hypertension pulmonaire

Un cas déclaré d'hypertension pulmonaire chez un patient de 72 ans sous 20 mg/j de Ritaline®. le cas n'étant pas très détaillé, l'imputabilité de la Ritaline® reste incertain.

- Thrombopénie, leucopénie

Apparition d'une thrombo- et leucopénie faibles chez un enfant de 8 ans traité pour THADA par 10 mg/j de méthylphénidate.

### **3.3.Potentiel d'abus**

#### **3.3.1. Bases pharmacologiques de l'effet stimulant du méthylphénidate et du potentiel d'abus**

Le méthylphénidate, comme la D-amphétamine est considéré comme une substance de classe II (stupéfiant) par la « Food and Drug Association » Américaine (US FDA) à cause de son potentiel d'abus.

A cause des similarités structurelle et pharmacologiques avec les amphétamines, il est généralement admis que le potentiel d'abus du méthylphénidate est similaire aux amphétamines.

Il est à noter que le caractère lipophile du MPH lui permet de franchir facilement la barrière hémato-encéphalique et ainsi d'avoir une action au niveau du système nerveux central.

La figure 4 montre les analogies structurelles du méthylphénidate et de l'amphétamine.

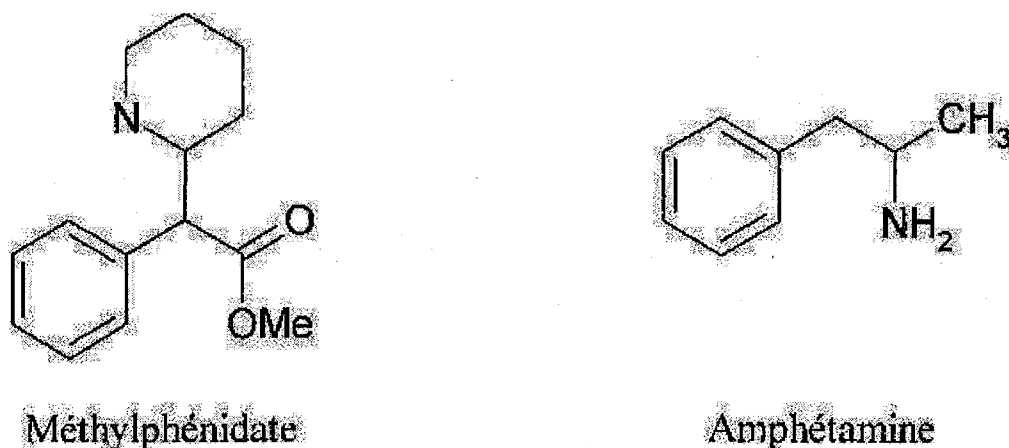


Figure 4: Structure chimique du méthylphénidate et de l'amphétamine.

Ainsi le méthylphénidate est auto-administré par les chiens [106], par les babouins [52], produit un effet comparable de stimulus discriminatif chez différentes espèces animales [34], des stimulus discriminatifs et des effets subjectifs chez les humains [57]. En dépit de leur similarité, il est établi que les effets des amphétamines et du méthylphénidate diffèrent. Ainsi Chait (1994) [17] a produit des preuves cliniques qui suggèrent que la D-amphétamine et le méthylphénidate ont un profil différent en ce qui concerne les effets subjectifs qui est compatible avec un effets de renforcement supérieur (et probablement un potentiel d'abus supérieur) de la D-amphétamine.

On croit généralement que les effets euphoriques d'une drogue dépendent de la vitesse à laquelle les effets de renforcement se font, avec les drogues à potentiel d'abus élevé habituellement consommées par des voies à action rapide, comme l'héroïne ou le

« crack » en intra-veineux. Ainsi, il a été montré que la vitesse d'apparition des effets « positifs » d'une drogue influence spécifiquement l'évaluation des patients en ce qui concerne les notions subjectives de « high » et d'attrance, cela suggère que la distribution rapide de la molécule dans le cerveau et au niveau des récepteurs appropriés est une condition optimale pour les effets de renforcement, l'auto-administration de drogue et les effets subjectifs chez l'homme. Stathis et al. (1995) [114] ont montré qu'une des raisons possible pour qu'une vitesse rapide de distribution de la molécule au niveau des récepteurs correspondant du cerveau soit considéré comme un facteur significatif du potentiel d'abus est relié à la désensibilisation des récepteurs par les agonistes : une occupation rapide stimulerait un nombre maximal de récepteurs avant que leurs réponses ne soit atténuée par la désensibilisation. De plus, de telles drogues pourraient être responsable d'une plus grande concentration de dopamine dans la synapse avant que les mécanisme de « feedback » ne puissent se produire et diminuer le contenu dopaminergique dans la synapse. Quoi qu'il en soit, il a été découvert qu'administré en intraveineux le bupropion, la nomifensine et le méthylphénidate entrent et occupent les sites de liaison de la molécule chez la souris aussi ou plus rapidement que la cocaïne et ne sont pas encore surconsommées comme la cocaïne, cela suggère que la vitesse d'absorption/distribution n'est pas le seul facteur significatif du potentiel d'abus d'une drogue [114].

Une comparaison détaillée des effets du méthylphénidate et de la cocaïne, administrés en intraveineux, sur le cerveau humain, a été faite par Volkow et al. (1995) [127]. Ils ont montré que la distribution du [ $^{11}\text{C}$ ] méthylphénidate était élevée dans le cerveau et que la concentration maximale se retrouvait dans le striatum. Un pré-traitement par le méthylphénidate diminue la liaison aux récepteurs seulement dans le striatum. Bien que la distribution régionale du [ $^{11}\text{C}$ ] méthylphénidate était identique à celle de la [ $^{11}\text{C}$ ]cocaïne,



ces deux molécules diffèrent sensiblement dans leur pharmacocinétique. Le délais pour obtenir la concentration maximale dans le cerveau était comparable pour les deux molécules et correspondait à 4-10 minutes pour le [<sup>11</sup>C] méthylphénidate et à 2-8 minutes pour la [<sup>11</sup>C]cocaïne. Quoiqu'il en soit, le pic de concentration du [<sup>11</sup>C] méthylphénidate dans le cerveau était maintenu pendant 15-20minutes, alors que pour la [<sup>11</sup>C]cocaïne il n'était maintenu que pendant 2-4 minutes. D'autre part, la clearance du [<sup>11</sup>C] méthylphénidate depuis le striatum (90mn) était significativement plus lente que celle de la [<sup>11</sup>C]cocaïne (20mn). Pour les deux molécules, leur absorption rapide dans le striatum est en adéquation avec le phénomène de « high », mais pour le méthylphénidate, l'effet du « high » diminue très rapidement en dépit d'une fixation établie de la molécule dans le cerveau. En comparaison, pour la cocaïne, la diminution du « high » se fait parallèlement à sa vitesse d'élimination rapide du cerveau.

Pour trouver la relation entre le taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques et la réponse positive aux psychostimulants, Volkow et al. (1996) [128] ont ensuite évalué si cette réponse à une dose future pouvait être bloquée par un neuroleptique. Ils ont montré que bloquer les récepteurs centraux à la dopamine avec un neuroleptique n'atténuait pas l'effet de « high » chez de nombreux sujets après l'administration d'une deuxième dose de méthylphénidate une heure après la première. Les auteurs ont conclu qu'il fallait bloquer au minimum 80% des récepteurs à la dopamine avec un neuroleptique avant que les effets de renforcement ne commencent à s'atténuer.

La relation entre les propriétés de renforcement du méthylphénidate et sa capacité à bloquer le transporteur dopaminergique a aussi été étudiée par Volkow et son équipe (1998a) [129]. Ils ont montré qu'après administration orale de méthylphénidate, les effets stimulants étaient absents même si 60% des transporteurs de dopamine étaient bloqués par la molécule. Ainsi les effets de renforcement de la molécule dépendent de l'intervalle

entre la prise et les effets ressentis (plus l'intervalle est court, plus les effets de stimulation sont forts), cela peut être influencé par la méthode de consommation. Il en ressort en conclusion que c'est la vitesse de blocage des transporteurs dopaminergiques par le méthylphénidate plutôt que la durée de blocage qui est associée avec les propriétés de renforcement de la molécule, et par la même cela suggère que l'absorption orale du méthylphénidate est trop lente pour obtenir les effets de renforcement/stimulation habituellement observés avec des drogues comme la cocaïne.

### **3.3.2. Arrêt du traitement, dépendance**

Aucune étude clinique ne permet de conclure quant à la durée optimale du traitement. Le traitement des enfants hyperactifs par le méthylphénidate est uniquement un traitement symptomatique et non curatif. De plus, 25% des enfants traités ne tirent aucun bénéfice du méthylphénidate, et le traitement doit être arrêté si aucun bénéfice sur les troubles fréquemment associés n'est démontré: dépression, conduite antisociale, troubles anxieux, tics. Ainsi que le recommande le Résumé des Caractéristiques de la Ritaline® (RCP), des tentatives d'arrêt de traitement lors des vacances scolaires et des week-ends doivent être effectuées (fenêtres thérapeutiques). Aucune précaution de décroissance progressive de la posologie ne paraît nécessaire, la survenue d'un syndrome de sevrage paraissant exceptionnelle. Un seul cas de syndrome de sevrage, sous forme d'un syndrome dépressif avec régression psychotique, a été publié après un traitement prolongé avec arrêt brutal [110]. La base de données internationales des laboratoires CIBA-GEIGY comptait, au 19 décembre 1994, 4 cas de syndrome de sevrage et 13 cas de dépendance notifiés [150]. Ces laboratoires reconnaissent tout de même que l'abus chronique du méthylphénidate chez

l'adolescent peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique liées à sa parenté avec les amphétamines.

Le développement d'une toxicomanie à l'adolescence semble lié à la coexistence, fréquente, de troubles de comportement social plus qu'à la prise du méthylphénidate.

Des cas d'usage abusif du méthylphénidate ont été décrits aux Etats-Unis. Ils concernent des adultes vivant dans l'entourage d'enfants traités, plus que ces enfants eux-mêmes, ou bien des malades adultes souffrant de narcolepsie. Seul un suivi attentif des consommations médicamenteuses pourra dire si les mesures d'encadrement de la prescription officiellement mises en place en France sont efficaces pour prévenir ces détournements d'usage [144, 148].

Les effets du méthylphénidate prescrit durant l'enfance sur le devenir à l'âge adulte ont été peu étudiés, et il n'est pas démontré que le traitement modifie l'intégration psychosociale sur le long terme. Son usage expose à un certain nombre d'effets indésirables. Compte tenu de la difficulté du diagnostic de syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention, des incertitudes sur la persistance à long terme des effets du méthylphénidate et de ses effets indésirables potentiels, le méthylphénidate ne doit être prescrit qu'avec la plus grande prudence. Seuls les enfants qui présentent des troubles de comportement sévères à l'école et dans le milieu familial, insuffisamment améliorés par la prise en charge non médicamenteuse, et pour lesquels le diagnostic de syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention est rigoureusement établi par une équipe pluridisciplinaire, devraient recevoir cet amphétaminique. En définitive, le méthylphénidate ne paraît utile que pour des enfants au comportement très perturbé et résistant aux autres mesures, la durée de traitement devant rester la plus courte possible [23, 115] dans le cadre du THADA.

### 3.4.Surdosage

Parmi les signes et symptômes d'une intoxication aiguë aux psychostimulants résultant d'une hyperstimulation du système nerveux central et sympathique, figurent: vomissements, agitation, tremblements, hyperreflexie, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, transpiration, réactions vasomotrices, céphalées, hyperpyrexie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase et sécheresse des muqueuses.

Avec le méthylphénidate, les effets toxiques centraux peuvent apparaître sous forme d'agitation, d'irritabilité et d'insomnie, voire de convulsions et de coma. Un syndrome paranoïde ou un autre comportement psychotique peuvent être observés, de même qu'un comportement auto destructeur chez l'enfant. Au cours d'intoxications aiguës par le MPH, la littérature mentionne des cas isolés de patients qui ont présenté une arythmie, des modifications électrocardiographiques révélant une ischémie, une artérite cérébrale chez un enfant de 12 ans, une tachypnée lors d'un usage abusif avec injection intraveineuse. Une modification des enzymes hépatiques a été notée chez une femme de 19 ans qui s'injectait régulièrement du MPH par voie intraveineuse [150]. De plus, quand les comprimés sont pulvérisés pour être inhalés ou dissous puis injectés, des risques inhérents aux particules restant insolubles existent car ces dernières bloquent la circulation sanguine des petits vaisseaux [19]. C'est ainsi qu'ont été relevés des cas d'emphysèmes, de granulomatoses pulmonaires au talc (principal excipient des comprimés de Ritaline®), des insuffisances respiratoires, des hypertensions pulmonaires, des rétinopathies, des néovascularisations de l'iris, des artérites cérébrales, des réactions apyrogènes, de l'hypertension artérielle après injection intraveineuse. Au point d'injection, des abcès susceptibles de s'infecter ou des ulcères de cellulite peuvent se former. Des cas de décès

ont également été rapportés.

Une évolution fatale a été rapportée pour des doses de 5mg/kg [144, 148]. Le traitement du surdosage est essentiellement symptomatique: prendre les précautions nécessaires pour éviter que le patient ne se blesse et éviter les stimuli externes qui pourraient aggraver l'hyperstimulation déjà existante, évacuation gastrique après prévention des crises convulsives par le diazépam, adsorption gastro-intestinale, et traitement éventuel d'une hypertension par le nitroprussiate. Une prise en charge en milieu hospitalier, voire dans un service de soins intensifs, peut s'avérer nécessaire pour maintenir une circulation sanguine et des échanges respiratoires satisfaisants, 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 de surdosages.

**Thèse soutenue par : CHIARA Jean-Philippe**

**Titre : Evaluation du rapport bénéfice/risque du méthylphénidate**

### **Conclusion**

Le chlorhydrate de méthylphénidate, molécule proche chimiquement et pharmacologiquement des amphétamines, appartenant à la classe des psychostimulants, est actuellement utilisé en France dans plusieurs contextes cliniques. En effet, cette molécule, connue depuis une cinquantaine d'années dans différents pays en tant que psychostimulant, possède en France deux AMM distinctes : Trouble de l'Hyperactivité avec Déficit de l'Attention (THADA) chez l'enfant de plus de 6 ans et sans limite supérieure d'âge ; narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'échec du modafinil chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans. Bien que son mécanisme d'action n'ait encore été clairement défini, ses effets sur les monoamines centrales et principalement l'inhibition de recapture de la dopamine par action sur les transporteurs semblent être responsables de ses effets thérapeutiques. Malgré une demi-vie d'élimination relativement courte (environ 2h), le risque de dépendance est moindre que celui de la cocaïne (demi-vie d'élimination d'environ une heure) car l'effet de pic est moindre.

Dans le THADA, de nombreuses études ont confirmé son utilité et le traitement se révèle efficace sur le comportement (inattention, hyperactivité et impulsivité) et les performances scolaires dans 73 à 77% des cas. Bien que certaines études montrent un effet protecteur vis-à-vis d'une toxicodépendance (tabac, alcool, drogues) à l'âge adulte, cet intérêt nécessite une confirmation et surtout ne doit pas être un prétexte à une prescription massive et surtout préventive de toutes les addictions. Notons l'importance des critères diagnostics du THADA pour ne pas aboutir à un mésusage du méthylphénidate : l'hyperactivité seule n'est pas un critère de prescription.

Dans la narcolepsie, le Méthylphénidate est une molécule proposée en deuxième intention : dans cette indication, l'utilisation à long terme de doses élevées devrait être évaluée avec précision pour éviter une pharmacodépendance injustifiée.

Le méthylphénidate fait l'objet d'études cliniques, en soins palliatifs, dans le cadre de dépressions rebelles et après traumatisme crânien lors de la rééducation.

Depuis quelques années, la question de son éventuel intérêt en soins palliatifs se pose : les cliniciens souhaitent analyser ses effets antidépresseur, analgésique éventuels (diminuant la sédation induite par les opiacés et le déclin cognitif secondaire aux traitements anticancéreux). La prescription de méthylphénidate pourrait contribuer à améliorer la qualité de vie des patients en fin de vie, et des études complémentaires pourraient permettre d'évaluer son efficacité sur ses différentes indications et sa tolérance chez ce type de population.

Son utilisation après traumatisme crânien a pour origine la similitude des symptômes entre le THADA et les patients au décours d'un traumatisme. Des études ont en effet montré que le méthylphénidate, sans augmenter le seuil de récupération, permet une réadaptation plus rapide pour ce type de patients : un complément d'études pourrait permettre d'évaluer son efficacité et sa tolérance.

En France, d'après les données de pharmaco/toxico-vigilance, le mésusage du Méthylphénidate est actuellement limité, les prescriptions semblent bien encadrées : très peu de problèmes de toxicomanies avec cette molécule ont été recensés. Le suivi des

prescriptions, des éventuelles falsifications d'ordonnances, du mésusage de ce médicament avec pharmacodépendance chez les patients traités mais aussi chez les « toxicomanes » doit être maintenu pour que la situation française reste stable avec un nombre très limité de cas d'abus et de « dépendance à posologie normale ».

Entre l'utilisation passée extrêmement limitée du méthylphénidate en France et la diffusion très large dans les pays Nord américains, diffusion incitée par une pression sociale et médiatique forte, il existe probablement une option intermédiaire de prescription raisonnée et de bon usage de ce médicament.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 07.11.05

Le Doyen  
P. DEMENGE



Le président de thèse  
Pr. P. DEMENGE

## Bibliographie

### Articles :

[1] AOYAMA T, KOTATI H, SASAKI T, SAWADN Y, HONDA Y, IGA T. Non-linear kinetics of threo-methylphenidate enantiomers in a patient with narcolepsy and in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.*, 1994a, 44:79-84.

[2] ASHBURY FD, FINDLAY H, REYNOLDS B, McKERRACHER K. A Canadian survey of cancer patient's experiences : are their needs being met ? *J Pain Symptom Manage*, 1998, 16: 298-306.

[3] ASKINAZI C, WEINTRAUB RG, KARAMOUZ N. Elderly depressed females as a possible subgroup of patients responsive to methylphenidate. *J Clin Psychiatry*, 1986, 47(9): 467-469.

[4] BARACOS VE. Management of muscle wasting in cancer-associated cachexia: understanding gained from experimental studies. *Cancer*, 2001, 92: 1669-1677.

[5] BARKLEY RA. A review of stimulant drug research with hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry*, 1977, 18: 137-165.

[6] BARKLEY RA, McMURRAY MB, EDELBROCK CS, ROBBINS K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, 1990, 86 (2): 184-192.

[7] BOURIN M., MELLEDO J.M.L., MALINGUE M. Pharmacologie expérimentale et clinique des psychostimulants. *Can. J. Psychiatry*, 1995, 40 : 401-410

[8] BROWN P, BRAWLEY P. Dexamethasone suppression test and mood response to methylphenidate in primary depression. *Am J Psychiatry*, 1983, 140: 990-993.

[9] BROWN CS. Treatment of Attention Deficit Disorder. A critical review. *DCIP*, 1991, 25: 1207-1213.

[10] BRUERA E, BRENNEIS C, CHADWICK S, HANSON J, McDONALD RN. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep*, 1987, 71: 67-70.

[11] BRUERA E, BRENNEIS C, PATERSON AHG, McDONALD RN. Use of Methylphenidate as an adjuvant to narcotic analgesics in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 1989, 4: 3-6.

[12] BRUERA E, MACMILLAN K, HANSON J, MACDONALD RN. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain*, 1989, 39: 13-16.



- [13] BRUERA E, FAINSINGER R, McEACHERN T, HANSON J. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates: a preliminary report. *Pain*, 1992, 50: 75-77.
- [14] BRUERA E, MILLER MJ, MACMILLAN K, KUEHN N. Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. *Pain*, 1992, 48: 163-166.
- [15] CELLA D, PETERMAN A, PASSIK S, JACOBSEN P, BREITBART W. Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Huntingt)*, 1998, 12: 369-377.
- [16] CELLA D, DAVIS K, BREITBART W, CURT G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 3385-3391.
- [17] CHAIT LD. Reinforcing and subjective effects of methylphenidate in humans. *Behav Pharmacol.*, 1994, 5: 281-288.
- [18] CHAN Y.P, SWANSON J.M, SOLDIN S.S, THIESSEN J.J, MADEOD S.M, LOGAN W. Methylphenidate hydrochloride given with or before breakfast. II – Effects on plasma concentration of methylphenidate and ritalinic acid. *Pediatrics*, 1983, 72: 56-59.
- [19] CHARROIN C. Utilisation thérapeutique et détournée des psychostimulants chez l'homme, cas particulier de la Ritaline® : effets secondaires chez l'enfant et usage récréatif. Rapport de recherche bibliographique DESS Ingénierie documentaire. *ENSSIB*, 2001, 64p.
- [20] CHIARELLO RJ, COLE JO. The use of psychostimulants in general psychiatry: a reconsideration. *Arc Gen Psychiatry*, 1987, 44: 286-295.
- [21] CLARK CR, GEFFEN GM, GEFFEN LB. Role of monoamine pathways in the control of attention: effects of clonidine and methylphenidate in normal adult humans. *Psychopharmacol*, 1986, 5: 281-288.
- [22] CLARK AN, MANKIKAR G. D-Amphetamine in elderly patients refractory to rehabilitation procedures. *J Am Geriatr Soc*, 1979, 27: 174-177.
- [23] CRUTCHLEY A, TEMLETT JA. Methylphenidate (Ritalin) use and abuse. *S Afr Med J.*, 1999, 89 (10): 1076-1079.
- [24] CZEISLER CA, RICHARDSON GS, MARTIN JB. Disorders of sleep and circadian rhythms. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 13<sup>th</sup> edn, Isselbacher KL, Braunwald E, Wilson JD, Fauci AS, Kasper DL (eds). *McGraw-Hill Inc.: New-York*; 1994, 162-171.
- [25] DARVILL FT, WOOLEY S. Double blind evaluation of methylphenidate hydrochloride; its use in the management of institutionalised geriatric patients. *JAMA*, 1959, 169: 1739-1741.

- [26] DAUT RL, CLEELAND CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer*, 1982, 50: 1913-8.
- [27] DeLONG R, FRIEDMAN H, FRIEDMAN N et al. Methylphenidate in neuropsychological sequelae of radiotherapy and chemotherapy of childhood brain tumors and leukemia. *J Child Neurol*, 1992, 7: 462-463.
- [28] DING Y.S, FOWLER J.S, VOLKOW N.D. Chiral drugs: comparison of the pharmacokinetics of [11C] d-threo and l-threo-methylphenidate in the human and baboon brain. *Psychopharmacology*, 1997, 131 (1), 71-78.
- [29] DING Y-S, FOWLER JS, VOLKOW ND, LOGAN J, GATELY SJ, SUGANO Y. Carbon-11-d-threo-methylphenidate binding to dopamine transported in baboon brain. *J Nucl Med*, 1995, 36: 2298-2305.
- [30] DUBE AH, OSGOOD CK, NOTKIN H. The effects of an analeptic (Ritalin), an ataraxic (Reserpine) and a placebo in senile states. *J Chronic Dis*, 1957, 5 (2): 220-234.
- [31] DULCAN MK. Using psychostimulants to treat behavioural disorder of children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacology*, 1990, 1 (1): 7-20.
- [32] ELLIOTT R, SAHAKIAN BJ, MATTEWS K, BANNERJEA A, RIMMER J, ROBBINS TW. Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. *Psychopharmacology*, 1997, 131: 196-206.
- [33] EVANS RW, GUAULTIERE CT, PATTERSON D. Treatment of chronic closed head injury with psychostimulant drugs: a controlled case study and an appropriate evaluation procedure. *J Nervous Mental Dis*, 1987, 175: 106-110.
- [34] EVANS SM, JOHANSON CE. Amphetamine-like effects of anorectics and related compounds in pigeons. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987, 241: 817-825.
- [35] FERNANDEZ F, ADAMS F. Methylphenidate treatment of patients with head and neck cancer. *Head Neck Surg*, 1986, 8: 296-300.
- [36] FERNANDEZ F, ADAMS F, HOLMES VF, LEVY JK, NEIDHART M. Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients. *Psychosomatics*, 1987, 28(9): 455-461.
- [37] FERNANDEZ F, ADAMS F, LEVY JK et al. Cognitive impairment due to AIDS-related complex and its response to psychostimulants. *Psychosomatics*, 1988, 29: 38-46.
- [38] FISCH RZ. Methylphenidate for medical in-patients. *Int J Psychiatry Med*, 1985, 15(1): 75-79.
- [39] FOLEY KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med*, 1985, 313: 84-95.

- [40] FORREST WH Jr, BROWN BW Jr, BROWN CR, DEFALQUE R, GOLD M, GORDON HE, JAMES KE, KATZ J, MAHLER DL, SCHROFF P, TEUTSCH G. Dextroamphetamine with morphine for the treatment of postoperative pain. *N Engl J Med*, 1977, 296: 712-715.
- [41] GADOW KD, SVERD J, SPAFKIN J, NOLAN EE, GROSSMAN S. Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention deficit hyperactivity and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56: 330-336.
- [42] GATLEY SJ., PAN DF., CHEN R., CHATURVEDI G., DING Y-S. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci.*, 1996, 58: 231-239.
- [43] GAULTIERE CT, EVANS RW. Stimulant treatment for the neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury. *Brain injury*, 1988, 2: 273-290.
- [44] GLAVIN G.B. Methylphenidate effects on activity-stress gastric lesions and regional brain noradrenaline metabolism in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1985, 23: 379-383.
- [45] GOFF DC. The stimulant challenge test in depression. *J Clin Psychiatry*, 1986, 47: 538-543.
- [46] GOFF DC, JENIKE MA. Treatment-resistant depression in the elderly. *J Am Geriatr Soc.*, 1986, 34: 63-69.
- [47] GOFF DC. Stimulants in depression. *Mass General Hospital Newsletter*, 1987,10: 35-38.
- [48] GOLDMAN LS, GENEL M, BEZMAN RJ, SLANETZ PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA*, 1998, 279 (14): 1100-1107.
- [49] GREENHILL LL – Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 1992, 15 (1), 1-27
- [50] GREENHILL LL, HALPERIN JM, ABIKOFF H, et al. Stimulant medication. *J Am Acad Adolesc Psychiatry*, 1999, 38(5): 503-510.
- [51] GREENHILL LL, PLISZKA S, DULCAN M, et al. Practice parameter for the use of stimulant medication in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, 41(2 suppl.): 26S-49S.
- [52] GRIFFITHS et al. Drugstate conditioning, tolerance, dependence, and self-administration. 1980, P19.
- [53] GROSS-TSUR V, MANOR O, MOUHAFTEL A, et al. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediat.*, 1997, 130: 670-674.

- [54] GUALTIERI C.T., WARGIN W., KANOY R. Clinical studies of methylphenidate serum levels in children and adults. *J. Am. Acad. Child. Psychiatry*, 1982, 21 (1), 19-26.
- [55] GURIAN B, ROSOWSKY E. Low dose methylphenidate in the very old. *J Geriatr Psychiatry Neurol.*, 1990, 3: 152-154.
- [56] HAMMERLI M., MUHLEBACH S. Risque cardiovasculaire lors d'utilisation du méthylphénidate. *Pediatrica*, 2002, 13, 1, p.34-37.
- [57] HEISHMAN SJ, HENNINGFIELD JE. Discriminative stimulus effects of D-amphetamine, methylphenidate and diazepam in humans. *Psychopharmacology*, 1991, 103: 436-442.
- [58] HJERMSTAD MJ, FAYERS PM, BJORDAL K, KAASA S. Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-life. Questionnaire: the QLQ-C30 (+3). *J Clin Oncol.*, 1998, 16 : 1188-1196.
- [59] HOLLIDAY AR, JOFFE JRA. Controlled evaluation of protriptyline compared to placebo and methylphenidate hydrochloride. *J of New Drugs*, 1965, 5: 227.
- [60] HOLMES VF, FERNANDEZ F, LEVY JK. Psychostimulant response in AIDS-related complex patients. *J Clin Psychiatry*, 1989, 50: 5-8.
- [61] HORNYAK JE, NELSON VS, HURVITZ EA. The use of methylphenidate in paediatric traumatic brain injury. *Paediatr Rehabil.*, 1997, 1: 15-17.
- [62] JANOWSKI A, SCHWERI MM, BEERGER P, LONG R, SKOLNICK P, PAUL SM. The effects of surgical and chemical lesion on striatal [3H]threo-methylphenidate binding: correlation with [3H]-dopamine uptake. *Eur J Pharmacol.*, 1985, 108: 187-191.
- [63] JENIKE MA. Treatment of affective illness in the elderly with drugs and electroconvulsive therapy. *J Geriatr Psychiatry Neurol.*, 1989, 22(1): 77-120.
- [64] JOSHI JH, De JONGH CA, SCHNAPER N, FORTNER CL, WIERNIK PH. Amphetamine therapy for enhancing the comfort of terminally ill patients (PTS) with cancer (abst). *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 1982, C: 243-255.
- [65] JOYCE PR, DONALD RA, NICHOLLS MG, LIVESEY JH, ABBOTT RM. Endocrine and behavioural responses to methylphenidate in normal subjects. *Biol Psychiatry*, 1986, 21: 1015-1023.
- [66] KAELIN KL, CIFU DX, MATTHIES B. Methylphenidate effects on attention deficit in the acutely brain-injured adult. *Arch Phys Med Rehabil.*, 1996, 77: 6-9.
- [67] KAPLITZ SE. Withdrawn, apathetic geriatric patients responsive to methylphenidate. *J Am Geriatr Soc.*, 1975, 23: 271-276.
- [68] KATON W, RASKIND M. Treatment of depression in the medically ill elderly with methylphenidate. *Am J Psychiatry*, 1980, 137 (8): 963-965.

- [69] KAUFMAN MW, MURRAY GB, CASSEM NH. Use of psychostimulants in medically ill depressed patients. *Psychosomatics*, 1982, 23: 817-819.
- [70] KAUFMAN MW, MURRAY GB, CASSEM NH. Use of psychostimulants in medically ill patients with neurological disease and major depression. *Can J Psychiatry*, 1984, 29: 46-49.
- [71] KAUFMAN MW, CASSEM N, MURRAY G, McDONALD D. The use of methylphenidate in depressed patients after cardiac surgery. *J Clin Psychiatry*, 1984, 45: 82-84.
- [72] KEMPTON S., VANCE A., MARUFF P., LUK E., COSTIN J., PANTELIS C. Executive function and attention deficit hyperactivity disorder: stimulant medication and better executive function performance in children. *Psychol Med.*, 1999, 29: 3527-3528.
- [73] KENNEDY SH, JOFFE RT. Pharmacological management of refractory depression. *Can J Psychiatry*, 1989, 34: 451-456.
- [74] KHANTZIAN EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry*, 1997, 4: 231-244.
- [75] KING MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res.*, 1996, 5: 555-597.
- [76] KUCZENSKI R., SEGAL D.S. Exposure of adolescent rat to oral methylphenidate: preferential effects extracellular norepinephrine and absence of sensitization and cross-sensitization to methamphetamine. *J. Neurosci.*, 2002, 22, 16, p.7264-7271 (abstract).
- [77] KUCZENSKI R., SEGAL DS, CHO AK, MELEGA WP. Hippocampal norepinephrine, caudate dopamine and serotonin, and behavioural responses to stereoisomers of amphetamine and methamphetamine. *J. Neurosci.*, 1995, 15: 517-524.
- [78] KURZROCK R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer*, 2001, 92: 1684-1688.
- [79] KVALE K. The efficacy of stimulant drug treatment for hyperactivity: a meta-analysis. *J Learn Disabil.*, 1982, 15: 280-289.
- [80] LACROIX D., FERRON A. – Electrophysiological effects of methylphenidate on the coeruleo-cortical noradrenergic system in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 1988, 149, 3, p.277-285 (abstract).
- [81] LAPOUGE M. Analyse critique de l'utilisation du méthylphénidate chez l'enfant. 1992- 107- Très honorable.
- [82] LARSSON M, ERVIK M, LUNDBORG P et al. Comparison between methylphenidate and placebo as adjuvant in care and rehabilitation of geriatric patients. *Compr Gerontol.*, 1988, 2: 53-59.

- [83] LAWRENCE JD, LAWRENCE DB, CARSON DS. Optimizing ADHD therapy with sustained-release methylphenidate. *Am Fam Physician.*, 1997, 55 (5): 1705-1709.
- [84] LEONARD BE, McCARTAN D, WHITE J, KING DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.*, 2004, 19: 163-170.
- [85] LIN J-S, HOU Y, JOUVET M. Potential brain neuronal targets for amphetamine, methylphenidate and modafinil-induced wakefulness, evidence by cfos immunocytochemistry in the cat. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1996, 93: 14128-14133.
- [86] LINGAM VR, LAZARUS LW, GROVES L, OH SH. Methylphenidate in treating post-stroke depression. *J Clin Psychiatry*, 1988, 49(4): 151-153.
- [87] LOU H.C, HENRIKSEN L, BRUHN P, et al. – Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch. Neurol.*, 1989, 46, 1, p.48-52 (abstract).
- [88] LOWE TL, COHEN DJ, DETLAR J, KREMENTITZER MW, SHAYWITZ BA. Stimulant medications precipitate Tourette's syndrome. *J Am Med Assoc.*, 1980, 247 : 1729-1731.
- [89] MASAND P, PICKETT P, MURRAY GB. Psychostimulants for secondary depression in medical illness. *Psychosomatics*, 1991, 32(2): 203-208.
- [90] MEFFORD IN, POTTER WZ. A neuroatomical and biochemical basis for attention deficit disorder with hyperactivity in children: a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of Locus Coeruleus stimulation. *Med Hypotheses*, 1989, 29: 33-42.
- [91] MEHTA MA, CALLOWAY P, SAHAKIAN BJ. Amelioration of specific working memory deficits by methylphenidate in a case of adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol.*, 2000, 14: 299-302.
- [92] MEHTA MA, OWEN AM, SAHAKIAN BJ, MAVADDAT N, PICKARD JD, ROBBINS TW. Methylphenidate enhance working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci.*, 2000, 20: RC65. 1-6.
- [93] MENACHE C.C, SAHIN M, G.L.HOLMES, RIVIELLO J.J. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia*, 2001,42 (11), 1461-7.
- [94] MILLER A, LEE SK, RAINA P et al. A review of therapies for attention deficit hyperactivity disorder. Vancouver: research institute for children's and women's health and university of British Columbia. 1998.
- [95] MOONEY GF, HASS LJ. Effects of methylphenidate on brain injury-related anger. *Arch Phys Med Rehabil.*, 1993, 74: 153-160.
- [96] MORROW GR, ANDREWS PL, HICKOK JT, ROSCOE JA, MATTESON S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer*, 2002, 10: 389-398.

- [97] OTOOLE K, ABRAMOWITZ A, MORRIS R, PRO C. Effects of methylphenidate on attention and nonverbal learning in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychol.*, 1997, 54 (4): 415-426.
- [98] PICKETT P, MASSAND P, MURRAY GB. Psychostimulant treatment of geriatric depressive disorders secondary to medical illness. *J Geriatr Psychiatry Neurol.*, 1990, 3: 146-151.
- [99] PLENGER PM, DIXON CE, CASTILLO RM, FRANKOWSKI RF, YABLON SA, LEVIN HS. Subacute methylphenidate treatment for moderate to moderately severe traumatic brain injury: a preliminary double-blind placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil.*, 1996, 77: 536-540.
- [100] PORTENOY RK, FOLEY KM, INTURRISI CE. The nature of opioid responsiveness and its implication for neuropathic pain : new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain*, 1990, 43: 273-286.
- [101] PORTENOY RK, HAGEN NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*, 1990, 41: 273-281.
- [102] RAO N, JELLINEK M, WOOLSTON DC. Agitation in closed head injury: haloperidol effects on rehabilitation outcome. *Arch Phys Med Rehabil.*, 1985, 66: 30-34.
- [103] REAM E, RICHARDSON A. Fatigue : a concept analysis. *Int J Nurs Stud.*, 1996, 33 : 519-529.
- [104] REICH MG, RAZAWI D. Place des amphétamines en cancérologie : une revue de la littérature. *Bull cancer*, 1996, 83 : 891-900.
- [105] RICAURTE GA, MECHAN AO, YUAN J, HATZIDIMITRIOU G, XIE T. Amphetamine treatment similar to that used in the treatment of adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder damages dopaminergic nerve endings in the striatum of adult nonhuman primates. *J Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005, 315: 91-98.
- [106] RISNER ME, JONES BE. Characteristics of unlimited access to self administration of stimulant infusions in dogs. *Biol Psychiatry*, 1976, 11:625-634.
- [107] RODIN G, VOSHART K. Depression in the medically ill: an overview. *Am J Psychiatry*, 1986, 143: 696-705.
- [108] ROGERS RD, BLACKSHAW AJ, MIDDLETON HC, et al. Tryptophan depletion impairs stimulus-reward learning while Methylphenidate disrupts attentional control in healthy young adults: implications for the monoaminergic basis of impulsive behaviour. *Psychopharmacology*, 1999, 146: 482-491.
- [109] ROSEMBERG PB, IQBAL A, HURWITZ S. Methylphenidate in depressed medically ill patients. *J Clin Psychiatry*, 1991, 52: 263-267.

- [110] ROSENFELD A.A. Depression and psychotic regression following prolonged methylphenidate use and withdrawal: case report. *J Am Psychiatry*, 1979, 136 (2): 89-94.
- [111] SABELLI HC, FAWCETT J, JAVAID JI et al. The methylphenidate test for differentiating of desipramine-responsive from nortriptyline-responsive depression. *Am J Psychiatry*, 1983, 140: 212-214.
- [112] SCAHILL L, LYNCH K.A – The use of Methylphenidate in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J. Child Adolesc. Psychiatr. Nurs.*, 1994, 7 (4), 44-47.
- [113] SPEECH TJ, RAO SM, OSMON DC, SPERRY LT. A double-blind controlled study of methylphenidate treatment in closed head injury. *Brain Injury*, 1993, 7: 333-338.
- [114] STATHIS M, SCHEFFEL U, LEVER SZ, BOJA JW, CARROLL FI, KUHAR MJ. Rate of binding of various inhibitors at the dopamine transporter in vivo. *Psychopharmacol.*, 1995, 119: 376-384.
- [115] STONE P, RICHARDS M, A'HERN R, HARDY J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol.*, 2000, 11: 561-567.
- [116] STRATTON J, GAILFUS D. A new approach to substance abuse treatment. Adolescents and adults with ADHD. *J Subst Abuse Treat.*, 1998, 15 (2): 89-94.
- [117] SWANSON JM., SANDMAN CA., DEUTSCH C., BAREN M. Methylphenidate hydrochloride given with or before breakfast. I- Behavioral, cognitive and electrophysiologic effects. *Pediatrics*, 72: 49-55.
- [118] SWANSON JM, McBURNETT K, WIGAL T, et al. Effects of stimulant medication on children with ADD: a "review of reviews". *Except Child.*, 1993, 60: 154-162.
- [119] TAYLOR D., HO B.T. – Comparison of inhibition of monoamine uptake by cocaine, methylphenidate and amphetamine. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1978, 21: 67.
- [120] TEASDALE GM, JENNETT B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet ii.*, 1974, 81-84.
- [121] TIMOTHY E, WILENS, STEPHEN V et al. Does stimulant therapy of Attention Deficit Hyperactivity Disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 2003, 111: 179-185.
- [122] TWYXCROSS RG. Incidence of pain. In: Twycross RG. ed. *Clinics in oncology*. London: Saunders Company, 1984, 5-15.
- [123] UNIS AS, DAWSON TM, GEHLERT DR, WAMSLEY JK. Auto radiographic localization of [<sup>3</sup>H]methylphenidate binding sites in the brain. *Eur J Pharmacol.*, 1985, 113: 155-157.



- [124] VAIDYA C.J, AUSTIN G, KIRKORIAN G, et al. – Selective effects of Methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder : a functional magnetic resonance study. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 24, p.14494-14499.
- [125] VARGO JM, BROMBERG BB, BEST PJ, CORWIN JV, MARSHALL JF. D1-class dopamine receptor involvement in the behavioural recovery from pre-frontal cortical injury. *Behav Brain Res.*, 1995, 72: 39-48.
- [126] VOGELZANG NJ, BREITBART W, CELLA D et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The fatigue Coalition. *Semin Hematol.*, 1997, 34 : 4-12.
- [127] VOLKOW ND, DING Y-S, FOWLER JS, et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in human brain. *Arch Gen Psychiat.*, 1995, 52: 456-463.
- [128] VOLKOW ND, WANG G, FOWLER JS, et al. Relationship between psychostimulant induced “high” and dopamine transporter occupancy. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1996, 93: 10388-10392.
- [129] VOLKOW ND, WANG GJ, FOWLER JS, et al. Dopamine transporters occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Amer J Psychiat.*, 1998a, 155: 1325-1331.
- [130] WARNEKE L. Psychostimulants in psychiatry. *Can J Psychiatry.* 35: 3-10.
- [131] WHYTE J, HART T, SCHUSTER K, FLEMMING M, POLANSKY M, COSLETT HB. Effects of methylphenidate on attentional function after traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil.*, 1997b, 76: 440-450.
- [132] WILWERDING MB, LOPRINZI C, MAILLIARD J, O’FALLON J, MISER A, VAN HAELST C, BARTON D, BOMAN B, ATHMANN L. A randomized crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics (abst). *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 1993, 1615: 464.
- [133] WINSBERG B.G., HUNGUND B.L., PEREL J.M. – Pharmacological factors of methylphenidate metabolism in behaviorally disordered children. *Psychopharmacol. Bull*, 1980, 16: 69-71.
- [134] WOLRAICH ML, DOFFING MA. Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder with methylphenidate. *CNS Drugs*, 2004, 18(4): 243-250.
- [135] WOODS SW. Psychostimulant treatment of depressive disorders secondary to medical illness. *J Clin Psychiatry*, 1986, 47: 12-15.
- [136] YEE JD, BERDE CB. Methylphenidate or dextroamphetamine as adjuvant in opioid analgesia (abst). *J Pain Symptom Manage*, 1991, 6: 162.

[137] ZEINER P., BRYHN G., BJERCKE C., TRUYEN K., STRAND G. Response to methylphenidate in boys with ADHD. *Acta Psychiatrica Scand.*, 1999, 88: 298-303.

[138] ANONYME – Methylphenidate use: a general revue. *Lyon pharmaceutique*, 2001, 52 7-33.

[139] ANONYME. Traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et avec tics, chez l'enfant. *Neurology*, 2002, 58 : 527-536.

#### **Ouvrages :**

[140] AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION : Diagnostic and statistical manual of Mental disorders, 4 Ed., Ed. MASSON, Traduction française par J.D. Guelfi et al., Paris, 1996.

[141] ARNSTEN AFT, SMITH DH. Pharmacological strategies for neuroprotection and rehabilitation. In cognitive neurorehabilitation, Winocur EJ, Stuss A, Robertson IH (eds). Cambridge University Press: Cambridge, 1997: 113-135.

[142] BONNET J.J., LANDRY Y., GIES J.P. Pharmacologie moléculaire, mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments, ed. Arnette, Paris, 1993 : p.467-486

[143] BRANCONNIER RJ, COIE JO. The therapeutic role of methylphenidate in senile organic brain syndrome. Dans: Psychopathology in the aged. Sous la direction de Cole JO, Barrett J. New-York : Raven press, 1980.

[144] CELGENE (4 juin 2002). – Novartis and Celgene receive FDA approvable letter for dexamethylphenidate HCL, the first chemically advanced form of Ritalin® for ADHD.

[145] CIBA-GEIGY L., Ritaline, ed. R. SA. France, 1996 : 44p.

[146] DOLFUS S, PETIT M. Efficacité des psychostimulants. Efficacité et tolérance des psychotropes chez l'enfant. Ed E.s. française, Paris, 1988: 113-156.

[147] DUKES MNG. Meyler's side effects of drugs. *An encyclopedia of drug adverse reactions and interactions*. 13<sup>th</sup> edition. Amsterdam: Elsevier, 1996: 1584p.

[148] INSERM expertise collective. Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent. Ed Inserm, Paris, septembre 2005.

[149] Physician's Desk Reference. Ritalin (methylphenidate), 11<sup>th</sup> edn. *Medical Economics: Oradell, NJ*, 1996: 441-442.

[150] PRESCRIRE. méthylphénidate. *Rev Prescr*, 1997 : 17 (174), 391-396.

[151] SCHAYWITZ SE, SCHAYWITZ BA. Attention deficit disorder: diagnosis and role of management. Ritalin. Theory and patient management. Ed Liebert, New-York, 1991, p45-67.

[152] ANONYME : Dictionnaire VIDAL 2005.

**Sites Internet :**

[153] AFSSAPS web-site – URL :  
<http://www.afssaps.sante.fr>

[154] BIAM web-site – URL :  
<http://www.biam2.org>

[155] Etude MPH et asthénie en soins palliatifs. CHU Grenoble.  
[http://eapcnet.columbusnet.it/download/forLyon2002/selectedabstracts/245\\_Villard.pdf](http://eapcnet.columbusnet.it/download/forLyon2002/selectedabstracts/245_Villard.pdf).

## ANNEXE 1

### **CIM-10 (Classification internationale des maladies ou *International Classification of Diseases* : ICD de l'OMS)**

#### **F90-F98. Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance ou à l'adolescence**

#### **F90. Troubles hyperkinétiques**

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

**G 1. Inattention.** Au moins six des symptômes suivants d'inattention 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 :

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

**G2. Hyperactivité.** Au moins trois des symptômes suivants d'hyperactivité ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :

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

**G3. Impulsivité.** Au moins un des symptômes suivants d'impulsivité a persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est mal adapté et qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :

1. Se précipite souvent pour répondre aux questions sans attendre qu'on ait terminé de les poser ;
2. Ne parvient souvent pas à rester dans la queue ou à attendre son tour dans les jeux ou

dans d'autres situations de groupe ;

3. Interrompt souvent autrui ou impose sa présence (par exemple fait irruption dans les conversations ou les jeux des autres) ;

4. Parle souvent trop sans tenir compte des conventions sociales.

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

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

**G6.** Les symptômes cités en G I-G3 sont à l'origine d'une souffrance ou d'une altération du fonctionnement social, scolaire ou professionnel, cliniquement significative.

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

ANNEXE 2

Questionnaire : Qualité de vie de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC-QLQc30

	Non		Oui				
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?							
2. Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?							
3. Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?							
4. Êtes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?							
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux WC ?							
6. Êtes-vous limité d'une manière ou d'une autre pour accomplir soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?							
7. Êtes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?							
	Pas du tout		Assez/Beaucoup				
8. Avez-vous eu le souffle court ?							
9. Avez-vous eu mal ?							
10. Avez-vous eu besoin de repos ?							
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?							
12. Vous êtes-vous senti faible ?							
13. Avez-vous manqué d'appétit ?							
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?							
15. Avez-vous vomi ?							
16. Avez-vous été constipé ?							
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?							
18. Étiez-vous fatigué ?							
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?							
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple pour lire le journal ?							
21. Vous êtes-vous senti tendu ?							
22. Vous êtes-vous fait du souci ?							
23. Vous êtes-vous senti irritable ?							
24. Vous êtes-vous senti déprimé ?							
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?							
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans votre vie familiale ?							
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans vos activités sociales (par exemple : sortir avec des amis, aller au cinéma) ?							
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?							
29. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre état physique au cours de la semaine passée ?	1	2	3	4	5	6	7
	Très mauvais						Excellent
30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?	1	2	3	4	5	6	7
	Très mauvais						Excellent



# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



# EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DU METHYLPHENIDATE

## RESUME

Le Chlorhydrate de méthylphénidate est commercialisé en France depuis 1996 dans l'indication du Trouble de l'Hyperactivité avec Déficit de l'Attention (THADA) chez l'enfant de plus de six ans, sans limite supérieure d'âge ; en 2000 l'AMM a été étendue à la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil (Modiodal®) chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Actuellement, de nombreuses études tendent à montrer une efficacité du méthylphénidate dans d'autres indications : en soins palliatifs chez le patient cancéreux en phase terminale, en cas de dépression rebelle et après traumatisme crânien lors de la rééducation.

Dans une première partie, les propriétés du méthylphénidate sont présentées, ainsi que ses indications dans le cadre d'une AMM et hors AMM, lors d'essais cliniques.

La deuxième partie sera consacrée aux intérêts thérapeutiques du méthylphénidate aujourd'hui dans les différentes indications présentées.

La dernière partie de ce travail tentera de définir les difficultés à initier un traitement par méthylphénidate. La difficulté de diagnostic, les effets indésirables, l'accoutumance et le potentiel d'abus seront détaillés.

---

## DISCIPLINE – SPECIALITE DOCTORALE

Diplôme d'état de docteur en pharmacie

---

## MOTS-CLES

Méthylphénidate

THADA

Narcolepsie

Traumatisme crânien

Soins palliatifs

Dépression

Rapport bénéfique/risque

---

## ADRESSE DE L'UFR

UFR de pharmacie de Grenoble

Domaine de la Merci

38706 LA TRONCHE CEDEX

FRANCE