



HAL
open science

[supervised off-label prescribing of methylphenidate in adult adhd]

Louise Carton, Thibaut Dondaine, Sylvie Deheul, C. Marquie, F. Brigadeau, Ali Amad, David Devos, Thierry Danel, Regis Bordet, Olivier Cottencin, et al.

► To cite this version:

Louise Carton, Thibaut Dondaine, Sylvie Deheul, C. Marquie, F. Brigadeau, et al.. [supervised off-label prescribing of methylphenidate in adult adhd]. *L'Encéphale*, 2018, *L'Encephale*, 45 (1), pp.74-81. 10.1016/j.encep.2018.05.008 . hal-02542155

HAL Id: hal-02542155

<https://hal.univ-lille.fr/hal-02542155v1>

Submitted on 21 Oct 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Prescriptions hors AMM supervisées de méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte

Supervised Off-label Prescribing of Methylphenidate in adult ADHD

Titre court: Prescrire le méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte

Louise Carton^{1,2*}, Thibaut Dondaine¹, Sylvie Deheul¹, Christelle Marquié³, François Brigadeau³, Ali Amad^{4,5}, David Devos¹, Thierry Danel^{2,5,6}, Régis Bordet¹, Olivier Cottencin^{2,5}, Sophie Gautier¹, Olivier Ménard^{2,5}

¹Univ. Lille, Inserm U1171 'Degenerative and vascular cognitive disorders', F-59000 Lille France & CHU Lille, department of Pharmacology F-59000 Lille, France

²CHU Lille, Department of Psychiatry and Addiction Medicine, F-59000 Lille, France

³Univ. Lille, Service de cardiologie, Institut Coeur poumon, F-59000 Lille, France

⁴CHU Lille, Pôle de Psychiatrie, Unité CURE, F-59000 Lille, France.

⁵Univ. Lille, CNRS UMR 9193 SCALab PsyCHIC Team F-59000 Lille, France

⁶Fédération régionale de recherche en psychiatrie et en santé mentale des Hauts de France

* **Corresponding author:** Louise Carton

Département de Pharmacologie Médicale, Faculté de Médecine, pôle recherche, 1 place de Verdun, 59045 Lille CEDEX

e-mail : louise.carton@univ-lille2.fr

Déclaration de conflits d'intérêts :

TD, SD, CM, FB, AA, DD, TD, SG et RB déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec ce travail.

O.C. Conférences : invitation en qualité d'intervenant pour Lundbeck, Otsuka, Shire, Abbvie, Janssen Cilag, Bouchara et Indivior

O.C. Essais cliniques : co-investigateur d'une étude avec Ethypharm et Lundbeck

L.C. : Conférences : invitation en qualité d'intervenant pour Lundbeck, Indivior

L.C. : Conférences : invitation en qualité d'auditeur pour Indivior

O.M. : Conférences : invitation en qualité d'intervenant pour Shire

O.M. : Conférences : invitation en qualité d'auditeur pour Indivior

Prescriptions hors AMM supervisées de Méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte

Supervised Off-label Prescribing of Methylphenidate in adult ADHD

Résumé

Objectif : La prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) est une pratique fréquente en psychiatrie, soulevant des préoccupations sanitaires et économiques. Les dispositifs collégiaux de prescription permettent d'accompagner la prescription de traitements n'ayant pas l'AMM dans l'indication concernée. L'objectif de cet article est de présenter un accompagnement multidisciplinaire de la prescription du méthylphénidate dans le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, pathologie pour laquelle aucun traitement ne dispose d'AMM en initiation à l'heure actuelle. **Méthodes :** Le dispositif de Consultation d'Avis Multidisciplinaire de Traitements d'Exception en Addictologie (CAMTEA), initialement mis en place à Lille pour la prescription de baclofène dans l'alcool-dépendance, a été adapté aux particularités de du TDAH de l'adulte et de ses nombreuses comorbidités. Compte tenu des propriétés pharmacologiques du méthylphénidate, une attention particulière a été portée à la surveillance des effets indésirables neuropsychiatriques, cardiovasculaires et au risque de mésusage. **Résultats :** Le cadre de prescription proposé est structuré en consultations spécialisées (psychiatrique, pharmacologique, neuropsychologique) et en réunions de concertation pluridisciplinaire, afin de discuter de la balance bénéfique/risque pour chaque patient. Un bilan biologique et un électrocardiogramme avec avis cardiologique sont réalisés de manière systématique avant toute initiation de traitement. Un suivi hebdomadaire pendant la titration puis trimestriel est également réalisé. **Conclusion :** Le dispositif présenté propose un accompagnement concerté et multidisciplinaire de l'utilisation hors AMM de méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte, permettant ainsi une prescription individualisée en fonction des données scientifiques actuelles.

Mots-clés : prescription hors AMM, trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité, méthylphénidate, traitement

Abstract

Objective: Off-label prescription is a common practice in psychiatry, raising health and economic concerns. Collegial consultation could allow a framed prescription of treatments that are not authorized in specific indications. Attention Deficit Hyperactivity in adult populations (ADHD) is a striking example of a pathology where off-label prescription is frequent. First considered to be a childhood disorder, the awareness of this condition in adults is increasing, leading to the development of new clinical practices and treatments. However, the adult ADHD diagnosis and its management are still emerging in France despite a high prevalence. Treatment of adult ADHD relies on methylphenidate prescription, but the initiation of this drug is not authorized in adult populations. methylphenidate is a central nervous system stimulant that is structurally close to amphetamine and acts as a norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. Due to these pharmacological properties, neuropsychiatric and cardiovascular side effects could occur. Furthermore, its addictive potential has led France to classify it as a psychoactive drug, dispensed via secured prescription. The first prescription and the one year follow up are restricted to neurologists, paediatrics, psychiatrists and sleep disorders specialists at hospital. The objective of this article is to propose a multidisciplinary framework for the off-label prescription of methylphenidate in adult ADHD. **Methods:** The Multidisciplinary Advice Consultation for Exceptional Addiction Treatments (Consultation d’Avis Multidisciplinaire de Traitements d’Exception en Addictologie CAMTEA) was first set up in Lille for the prescription of baclofen in alcohol dependence and was then extended to topiramate in binge eating disorder. This procedure has been adapted to the particularities of ADHD in adult populations, the differential diagnosis (bipolar disorder, depressive disorder, anxious disorder, personality disorder, substance use disorder) and the co-morbidities requiring a full psychiatric and neuropsychological assessment. Moreover, a particular attention has been paid to the monitoring of neuropsychiatric, cardiovascular and misuse risk because of the potential side-effects of methylphenidate. **Results:** The proposed prescription framework is structured into several specialized consultations. A first psychiatric evaluation aims to diagnose adult ADHD, using the French version of the *Diagnostisch Interview Voor ADHD 2.0* questionnaire (DIVA 2.0), and to assess the quality of life

impact with the *Weiss Functional Inventory Rating Scale* (WIFRS). It also searches for the presence of differential diagnosis or co-morbidities. The second appointment consists of a pharmacological evaluation that aims to search for contraindications and potential drug interaction. A neuropsychological evaluation based on standardized tests (*Weschler Adulte Intelligence Scale-WAIS IV*, *Conner's Continuous Performance Test 3-CPT* and the *Minnesota Multiphasic Personality Inventory-MMPI*) is also required to evaluate neurocognitive disabilities and personality features. Once the parameters of the different assessments have been collected, the synthesis is presented during a multidisciplinary meeting in order to assess the risk-benefit ratio for each patient. Several specialties are involved in this multidisciplinary meeting: psychiatry, addictology, general medicine, addictovigilance, pharmacovigilance and neuropsychology. One strategy among three possibilities can be decided: 1) contraindication to treatment with methylphenidate, 2) attention deficit disorder that does not require medication management, and 3) indication of treatment with methylphenidate with the choice of the pharmacological form (immediate or prolonged release). A biological check-up and an electrocardiogram are carried out systematically before any treatment. If the decision is made to initiate treatment, it is started at the lowest dosage and followed by a titration phase. A weekly follow-up is carried out during the titration phase in order to assess treatment efficacy and safety. After treatment stabilization, the general practitioner can carry out the renewal, and the patient will be reassessed within the framework of the multidisciplinary consultation every 3 months. **Conclusion:** When an off-label prescription is being considered, it must comply with the basic rules of good clinical practice, and the benefit/risk ratio should be constantly reassessed. The proposed multidisciplinary framework, adapted to the characteristics of adult ADHD and the pharmacological properties of methylphenidate, appears to be an interesting strategy to meet the requirements of the good clinical practice. The complementary assessments carried out and the collegial framework allow enhancing the patient's follow-up and minimize the drug risk, particularly in the psychiatric, addictive and cardiovascular adverse events. Finally, this framework could also help the monitoring of other off-label treatments for ADHD, such as atomoxetine or guanfacine.

Keywords: off-label use, methylphenidate, attention deficit with or without hyperactivity disorder (ADHD), treatment

Introduction

L'usage hors autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament correspond à son utilisation dans toutes les situations qui ne sont pas définies dans le résumé des caractéristiques du produit défini par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Cette prescription peut s'avérer nécessaire dans plusieurs situations, notamment en absence d'alternative thérapeutique adéquate pour certaines pathologies et dans les populations où la réalisation d'essais cliniques permettant l'AMM s'avère difficile ou non rentable pour les firmes (enfants, personnes âgées, femmes enceintes, pathologies rares ou peu connues). La prescription hors AMM peut également être encouragée par des associations de patients. L'AMM restant la norme, lorsqu'une prescription hors AMM est envisagée, elle doit respecter les règles fondamentales de bonne pratique clinique : être conforme aux données récentes de la science, nécessaire à la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins et pouvant être scientifiquement justifiée [1]. Or, sa justification est insuffisante dans 70 % des cas, alors qu'elle représente 20 % des prescriptions de médecine générale [2]. La responsabilité du médecin prescripteur, ainsi que celle du pharmacien et des auxiliaires médicaux, peut alors être engagée si elle fait courir des risques injustifiés aux patients.

La prescription hors AMM est particulièrement fréquente en psychiatrie [3]. En effet, les troubles psychiatriques tendent à être considérés comme des dimensions dont les frontières nosographiques peuvent être insuffisamment définies et favoriser les prescriptions hors AMM en pratique clinique [4]. De plus, de nouvelles indications peuvent émerger en lien avec le développement de molécules aux propriétés pharmacologiques multiples. L'efficacité parfois insuffisante des traitements disponibles peut également conduire à des schémas d'utilisation hors AMM, comme la polymédication ou le dépassement des posologies autorisées.

Afin de pallier ces difficultés, le Centre Hospitalier Universitaire de Lille a mis en place un dispositif collégial : la Consultation d'avis Multidisciplinaire de Traitements d'Exception en Addictologie (CAMTEA), réunissant des médecins des services d'Addictologie, de Pharmacologie, de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance [5]. Par sa nature collégiale, multidisciplinaire et sa valence universitaire, la CAMTEA a été organisée pour offrir aux patients qui y sont reçus et aux médecins prenant en charge

ces patients une sécurité de prescription accrue [5]. Ce dispositif a d'abord permis un encadrement de la prescription hors AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance [5], puis a ensuite été élargi à la prescription de topiramate dans le trouble hyperphagique [6]. Au-delà de la prescription de traitements d'exception, le dispositif a été adapté à la prescription hors AMM en psychiatrie et addictologie à travers la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire. D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), une réunion de concertation pluridisciplinaire est une « méthode d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles » qui regroupe « des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science » [7]. En plus d'une réflexion pluridisciplinaire permettant la prise en charge la plus efficiente possible, les membres de la réunion de concertation pluridisciplinaire sont tenus à une obligation de formation permettant une mise à jour régulière des connaissances.

L'objectif de cet article est de décrire la constitution et le fonctionnement de ce dispositif multidisciplinaire et concerté à travers l'exemple de la prescription de méthylphénidate dans le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) de l'adulte.

TDAH de l'adulte et méthylphénidate

[Le TDAH de l'adulte](#)

Le TDAH est un trouble neuro-développemental débutant classiquement pendant l'enfance [8]. Selon le DSM-5, la prévalence du TDAH est d'environ 5 % chez les enfants d'âge scolaire dans la plupart des cultures [9]. Le TDAH se caractérise par l'existence de trois groupes de symptômes, associés à des degrés divers : le déficit attentionnel, l'hyperactivité motrice et l'impulsivité, permettant de décrire trois sous-types : les TDAH à prédominance de « déficit attentionnel », à prédominance « hyperactivité/impulsivité » et les TDAH « combinés » (hyperactivité et/ou impulsivité et troubles attentionnels associés) [10]. Le TDAH persiste souvent à l'âge adulte, avec une prévalence estimée à 4,4 % [11] et peut alors entraîner une altération du fonctionnement familial, social, scolaire et professionnel [8]. Les critères DSM-5 actuels du TDAH de l'adulte précisent que certains symptômes doivent avoir été présents avant

l'âge de 12 ans, toutefois, plusieurs auteurs ont évoqué dernièrement la possible apparition de TDAH *de novo* à l'âge adulte [12,13]. Une des particularités du TDAH de l'adulte serait la persistance relative des symptômes de la sphère attentionnelle, tandis que l'hyperactivité et l'impulsivité régresseraient plus volontiers. Au-delà de cette triade clinique, de nombreuses autres manifestations cliniques seraient fréquemment associées au TDAH, telles que des troubles du sommeil, une labilité émotionnelle, une tendance à la rêverie, une nervosité avec impatience et des troubles des fonctions exécutives [14].

La notion de TDAH de l'adulte et sa prise en charge sont encore émergentes en France malgré une prévalence importante. Une des difficultés concernant le diagnostic de TDAH tient à sa nature exclusivement clinique, les symptômes étant en outre distribués de manière continue dans la population. Ceux-ci seraient en effet présents à différents niveaux dans la population générale et le TDAH ne représenterait que l'extrême d'un continuum [15]. La frontière entre normal et pathologique est alors définie par la présence d'une altération marquée du fonctionnement dans au moins deux secteurs de la vie du patient [14]. Une autre difficulté du diagnostic est celle de la présence de nombreuses comorbidités psychiatriques et addictives, posant bien souvent la question du diagnostic différentiel [11].

[Le méthylphénidate](#)

Généralités

Chez l'enfant, le méthylphénidate est le seul traitement disposant actuellement d'une AMM en France dans la prise en charge du TDAH. Il est indiqué chez l'enfant de plus de 6 ans, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes [16]. En France, le méthylphénidate existe sous différentes formes 1) une forme à libération immédiate (RITALINE®), 2) plusieurs formes à libération prolongée (RITALINE LP®, QUASYM LP®, CONCERTA LP® et MEDIKINET LP®). Son initiation chez l'adulte est hors AMM. Cependant, ce traitement est largement prescrit dans plusieurs pays avec des données en faveur d'une efficacité [17]. D'après les recommandations du *National Institut for Clinical Excellence* (NICE), le traitement médicamenteux est le traitement de première ligne chez des sujets adultes souffrants de TDAH avec un niveau d'altération fonctionnelle sévère à modérée et le méthylphénidate

est le traitement stimulant à utiliser en première intention [18]. Il est à noter cependant que certaines données d'efficacité parues restent controversées [19, 20].

État des lieux des prescriptions

L'usage de méthylphénidate a augmenté dans le monde au cours de deux dernières décennies, notamment aux États-Unis et au Canada, mais également dans des pays européens avec en France, une augmentation de 67 % entre 2002 et 2010 [21]. De même, une étude réalisée dans la région PACA-Corse à partir d'une base de données de remboursement de la sécurité sociale retrouvait une augmentation de la dispensation de méthylphénidate de 0,28 à 0,68 patients (enfants et adultes) pour 1000 entre 2005 et 2011 [22]. Cependant, bien que les études concordent sur une augmentation de l'usage de méthylphénidate en France, ces données sont à modérer avec un niveau d'utilisation bien moindre que celui observé dans les pays scandinaves, en Espagne ou au Royaume-Uni [23].

Aspects pharmacodynamiques

Le méthylphénidate est un traitement psychostimulant, possédant une structure amphétaminique, qui agit sur les systèmes dopaminergique et noradrénergique. Via l'inhibition des transporteurs de la dopamine (DAT), le méthylphénidate bloque la recapture pré-synaptique de la dopamine par un mécanisme allostérique [24, 25]. A des doses thérapeutiques, il augmente de manière significative la dopamine extra-cellulaire dans le cerveau humain et notamment au niveau du striatum [26]. Conjointement, le méthylphénidate influence le système noradrénergique via une inhibition allostérique des transporteurs pré-synaptiques de noradrénaline [24, 25, 27, 28]. Contrairement aux amphétamines, il n'inhibe pas le transporteur vésiculaire (*vesicular monoamine transporter 2*), n'entraînant donc pas d'augmentation délétère de la concentration cytoplasmique extra-vésiculaire de dopamine et de noradrénaline [25]. Dans une moindre mesure, le méthylphénidate influence également le système sérotoninergique via un agonisme 5-HT1A et 5-HT2B [29, 30].

Modalités de prescription et effets indésirables potentiels

Compte tenu de son potentiel addictogène lié à la modulation dopaminergique [31], le méthylphénidate est soumis aux règles de prescription des stupéfiants. La prescription initiale et les renouvellements annuels de méthylphénidate sont réglementairement réservés aux spécialistes hospitaliers et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie. Le méthylphénidate est prescrit pour une durée maximale de 28 jours, et la prescription doit être revue, et adaptée si besoin, au minimum une fois par an par le spécialiste [23].

Les effets indésirables nécessitant une surveillance particulière sont principalement : 1) les risques neuropsychiatriques (agressivité, anxiété, labilité émotionnelle, dépression, idées suicidaires, survenue ou aggravation de troubles psychotiques, survenue d'un épisode mixte ou maniaque chez des patients avec un trouble bipolaire, anorexie, survenue ou aggravation de tics moteurs ou verbaux), 2) cardiovasculaires (modification de la fréquence cardiaque arythmie, palpitations, tachycardie et augmentation de la pression artérielle), 3) cérébrovasculaires, et 4) chez l'enfant, un risque de retentissement sur la croissance staturo-pondérale [23]. Par ailleurs des risques de mésusage, d'usage détourné et d'abus sont identifiés et font l'objet d'une surveillance accrue par le réseau des centres d'addictovigilance [21].

Exemple de fonctionnement d'un dispositif collégial de prescription

Présentation générale du dispositif

En s'inspirant du dispositif CAMTEA, mis en place pour la prescription hors AMM de baclofène dans l'alcool-dépendance [5], un dispositif similaire s'adaptant aux particularités du TDAH et de ses comorbidités, mais également à la nature de son traitement a été mis en place. La CAMTEA méthylphénidate est structurée en une activité de consultation individuelle et de réunions de concertation pluridisciplinaire hebdomadaires. L'organisation générale du dispositif est présentée dans la **figure 1**, et les différentes étapes seront décrites ci-dessous et résumées dans le **tableau 1**.

Première consultation médicale

Au cours de la première consultation, un médecin psychiatre prescripteur s'assure que le patient présente bien les critères diagnostiques de TDAH de l'adulte après réalisation d'un entretien diagnostique structuré (DIVA 2.0) [32], en l'absence de

pathologie psychiatrique ou addictologique pouvant mieux expliquer la symptomatologie. Le médecin évalue également le retentissement du TDAH sur la qualité de vie à l'aide de l'auto-questionnaire *Weiss Functional Inventory Rating Scale* (WFIRS) [33]. Les symptômes devant avoir été présents avant l'âge de 12 ans, il est demandé au patient de se munir de ses bulletins scolaires et de venir avec un membre de sa famille (souvent les parents) pouvant attester de la présence de tels symptômes dans l'enfance.

Lors de cette consultation, le médecin informe également le patient sur les modalités de la prescription de méthylphénidate au sein de la CAMTEA ainsi que sur les risques inhérents à ce type de prescription. Par ailleurs, le patient est informé du fait que le traitement ne peut pas faire l'objet d'un remboursement. Il s'agit d'une information indispensable pour ce dernier dans la mesure où le prix du traitement peut aller environ de 6 euros (pour une boîte de 30 comprimés de RITALINE 10 mg LI) à 55 euros (pour une boîte de 28 comprimés de CONCERTA LP 54 mg). Le patient signe alors un document expliquant les modalités de prescription et mentionnant son consentement.

Si le médecin psychiatre considère qu'il existe une indication au traitement par méthylphénidate, il sollicite alors le médecin pharmacologue pour une deuxième consultation. Un bilan sanguin systématique est également prescrit à la fin de la consultation comprenant : numération de formule sanguine/plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, bilan hépatique, TSH, examen des anomalies lipidiques, dosage en fer.

[Deuxième consultation médicale](#)

La deuxième consultation est réalisée de manière conjointe par un pharmacologue. Elle vise à rechercher l'absence de contre-indications et la présence éventuelle d'interactions médicamenteuses.

Une attention particulière est portée à la recherche de comorbidités psychiatriques avec la réalisation systématique d'un questionnaire standardisé MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*, quatrième version) [34]. Une des difficultés concernant le diagnostic et la prise en charge du TDAH de l'adulte concerne l'élimination de diagnostics différentiels et la recherche de comorbidités. En effet, une étude américaine

retrouvait que les patients avec un TDAH à l'âge adulte présentaient, entre autres, plus de trouble bipolaire (OR=7,4 ; IC95 %=4,6-12), d'agoraphobie (OR=5,5 ; IC95 %=1,6-18,5), de phobie sociale (OR=4,9 ; IC95 %=3,1-7,6), de dépendance aux produits (OR=7,9 ; IC95 %=2,3-27,3) et de trouble du contrôle des impulsions (OR=3,7 ; IC95 %=2,2-6,2) [11].

Une évaluation addictologique est également réalisée afin d'apprécier le risque de mésusage en fonction du contexte général et un éventuel trouble d'usage associé.

Évaluation neuropsychologique

L'objectivisation des troubles cognitifs associés aux TDAH remplit deux objectifs. Le premier est de contribuer au diagnostic par l'identification d'un profil cognitif compatible avec un TDAH par l'utilisation d'outils psychométriques sensibles et spécifiques pour la population adulte. L'évaluation des fonctions cognitives est complétée par une exploration des troubles émotionnels et de la personnalité, contribuant ainsi au diagnostic du TDAH et de ses trois sous-types. Le suivi régulier avec l'établissement de bilans comparatifs contribue à mesurer l'effet et l'efficacité du traitement par méthylphénidate. Le deuxième objectif est d'identifier les impacts fonctionnels du TDAH contribuant au handicap psychique dans la vie quotidienne (famille, travail, études).

En pratique, un bilan neuropsychologique est proposé avant l'introduction du traitement par méthylphénidate. Les tests utilisés permettent d'évaluer les capacités d'abstraction et de conceptualisation (*subtests* "similitudes" et "matrices de la WAIS IV) [35], permettant ainsi d'identifier les baisses d'efficacité cognitive globale pouvant expliquer un trouble attentionnel important. Le *Conner's Continuous Performance Test (CPT) 3* [36] permet de mesurer les capacités attentionnelles sur une durée importante et établit un profil attentionnel grâce à plusieurs indices (temps de réaction moyen, variabilité des temps de réaction, nombre d'erreurs). Il est particulièrement bien adapté à la population adulte dans le cadre du TDAH [37]. Nous avons choisi le CPT car il offre un bon compromis entre le temps de passation (environ 20 minutes) et la quantité d'informations recueillies (plusieurs indices, possibilité d'identifier une dynamique de ressources attentionnelles). Ce test n'évalue que la vigilance, l'impulsivité et l'attention soutenue. Cependant, il a été montré qu'il s'agit d'un outil particulièrement intéressant pour évaluer la part de l'influence du TDAH sur les troubles attentionnels en cas de

trouble de l'humeur co-morbide [38]. Le *subtest "code"* de la WAIS IV permet également de mesurer la vitesse de traitement de l'information [35]. Enfin, l'inventaire *Multiphasique de Personnalité du Minnesota-2, forme Restructurée* permet l'évaluation exhaustive de la personnalité et identifie les troubles psychopathologiques, de personnalité et les tendances comportementales associées [39]. Le choix de l'ensemble de ces évaluations a été conforté par une récente étude réunissant un panel d'expert pour le choix consensuel des fonctions cognitives et émotionnelles à évaluer dans le TDAH de l'adulte [40]. Un bilan comparatif est proposé 6 mois après l'introduction du traitement par méthylphénidate.

Évaluation cardio-vasculaire

Une des principales sources de préoccupation liée à l'usage de méthylphénidate concerne le risque d'effet indésirable cardio-vasculaire. En effet, le méthylphénidate, par ses propriétés de modulation de la transmission noradrénergique et dopaminergique, peut avoir un effet sur la fréquence cardiaque et sur la pression artérielle [41]. Une méta-analyse conduite chez des patients avec un TDAH à l'âge adulte retrouvait qu'un traitement par stimulants était associé à une augmentation, faible, mais significative, de la pression artérielle systolique (+2,0 mmHg) et de la fréquence cardiaque (5,7 bpm) sans effet sur la pression artérielle diastolique [42]. Cependant, l'association des modifications des constantes avec une augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires graves, tels qu'un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde ou une mort subite reste controversée. La plupart des études réalisées, que ce soit chez l'enfant, l'adolescent ou le jeune adulte, n'ont pas montré de risque augmenté de survenue d'événements cardio-vasculaires en lien avec un traitement par méthylphénidate [43-46]. Toutefois, une large étude de cohorte prospective danoise retrouvait un *Hazard Ratio* ajusté à 2,20 (IC95 % : 2,15-2,24) pour des événements cardiovasculaires au sens large (incluant l'hypertension artérielle, la fièvre rhumatismale, et les maladies cardio-vasculaires non autrement spécifiées) chez des enfants et adolescents présentant un TDAH [47].

Dans ce contexte et suivant les recommandations de l'ANSM et de la NICE, dans le dispositif CAMTEA méthylphénidate, le patient est interrogé sur ses antécédents personnels et familiaux cardiovasculaires (cardiopathie, d'anomalies vasculaires ou de

troubles cérébro-vasculaires, y compris des antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexplicée, mort subite du nourrisson ou d'arythmie maligne), ainsi que sur la présence de signes fonctionnels cardio-vasculaires [18, 23]. Un électrocardiogramme est ensuite réalisé de manière systématique pour chaque patient et analysé par un cardiologue qui, en fonction du contexte clinique, statue sur la présence ou l'absence de contre-indications.

Dans le cadre du suivi, la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont mesurées à chaque changement de posologie et ensuite tous les 3 mois. La présence de symptômes cardio-vasculaires est évaluée à chaque consultation et fait l'objet d'un avis cardiologique si besoin.

[Place d'une réunion de concertation pluridisciplinaire dans la prescription de méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte](#)

Dans le cadre de la réunion de concertation pluridisciplinaire méthylphénidate, sont présents : un médecin psychiatre prescripteur spécialisé en addictologie, un pharmacologue psychiatre spécialisé en addictologie, un pharmacologue appartenant au service de pharmacovigilance, un médecin généraliste pharmacologue appartenant au service d'addictovigilance et un neuropsychologue. Deux médecins cardiologues référents sont également sollicités à chaque inclusion dans le dispositif.

Lorsqu'il s'agit d'une concertation relative à une primo-prescription de méthylphénidate, les différentes données issues des deux évaluations médicales et de l'évaluation neuropsychologique sont présentées afin d'évaluer au mieux la balance bénéfique/risque.

À l'issue de la réunion de concertation pluridisciplinaire, trois types de décision peuvent être prises :

- contre-indication au traitement par méthylphénidate
- symptomatologie attentionnelle n'indiquant pas un traitement médicamenteux
- indication au traitement par méthylphénidate et choix de la forme pharmacologique à utiliser (libération immédiate LI, libération prolongée LP).

En dehors de la décision de la mise en place du traitement par méthylphénidate, des éléments issus du suivi de patients traités peuvent également être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire : effets indésirables, cas de détournement et de mésusage, absence d'efficacité avec décision de la poursuite ou non du traitement.

L'ensemble des éléments discutés sont colligés dans un compte rendu validé ensuite par les membres présents.

Principes de prescription et de suivi

Lorsque la réunion de concertation pluridisciplinaire statue sur l'indication d'un traitement par méthylphénidate, ce dernier est initié par le médecin prescripteur. En dehors d'indications particulières, la forme LP est préférée à la forme LI devant le risque de mésusage. Selon les recommandations, le traitement est d'abord prescrit à la dose la plus faible possible et la posologie progressivement augmentée par paliers d'une semaine. La posologie quotidienne maximale recommandée par l'ANSM est de 60 mg par jour chez l'enfant [23] et de 100 mg par jour chez l'adulte selon les recommandations de la NICE [18]. Il est recommandé aux patients de prendre le traitement le matin, afin d'éviter le risque d'insomnie.

La surveillance des effets indésirables est réalisée à chaque prescription de traitement et adaptation posologique. Le rythme du suivi est hebdomadaire (alternant appel téléphonique et consultation ambulatoire) pendant la titration, puis tous les 3 mois après stabilisation de la posologie. Une liste d'effets indésirables est remise au patient et une explication est donnée sur la conduite à tenir le cas échéant. Une vigilance accrue est portée à l'état psychiatrique et cardiovasculaire. À chaque modification posologique, puis tous les 3 mois, la pression artérielle et le pouls sont mesurés, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants est évaluée et les patients sont pesés et interrogés sur d'éventuelles modifications d'appétit. En cas d'effets indésirables rapportés par le patient ou de mésusage du traitement, une déclaration est réalisée de manière systématique auprès du service de pharmacovigilance ou d'addictovigilance. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie est réduite ou le traitement arrêté. Le pharmacologue peut également être sollicité à tout moment.

Lorsque le patient est stabilisé à la dose minimale efficace, la prescription peut être reconduite mensuellement par le médecin traitant ou psychiatre libéral habituel du patient. La balance bénéfique/risque du traitement par méthylphénidate est réévaluée de manière systématique par le médecin prescripteur initial tous les 3 mois.

Une prescription hors-AMM implique le non-remboursement du traitement par la Caisse d'Assurance Maladie. L'ordonnance sécurisée doit donc comporter la mention « non remboursé » (NR), le médecin oubliant de stipuler cette mention pouvant être condamné à rembourser lui-même le prix du traitement qu'il a prescrit [48].

Conclusion

Lorsqu'une prescription hors AMM est envisagée, elle doit respecter les règles fondamentales de bonne pratique clinique, avec une balance bénéfice/risque constamment réévaluée en fonction de la situation bio-psycho-sociale et des données acquises de la science. La mise en place d'un encadrement collégial de la prescription est un moyen de pallier les exigences que requiert une telle pratique. Le dispositif présenté ici s'adapte aux particularités du TDAH de l'adulte et aux propriétés pharmacologiques du méthylphénidate. Les différentes évaluations réalisées ainsi que la décision de mise sous traitement dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire permettent d'assurer un suivi renforcé des patients ainsi qu'une gestion du risque accrue, notamment sur le plan psychiatrique, addictologique et cardio-vasculaire. Dans le cadre du TDAH cette offre de soins pourrait s'étendre à l'encadrement d'autres traitements n'ayant pas l'AMM, comme l'atomoxetine ou la guanfacine.

En plus de développer l'accès aux soins et de sécuriser la prescription des patients présentant un TDAH, le recueil standardisé et systématique des données a pour objectif de développer les connaissances sur le sujet. Le dispositif *princeps* CAMTEA baclofène a par exemple été à l'origine de nombreux apports nationaux et internationaux à travers des cas cliniques de pharmacovigilance publiés internationalement [49, 50, 51, 52], des données de pharmacoépidémiologie [53, 54] ou encore des données globales de sécurité médicamenteuse [55]. A l'instar de ce modèle, le recueil de données issues du dispositif CAMTEA proposé ici sera important pour la remontée d'informations de pharmacologie clinique et pharmacovigilance sur l'utilisation du méthylphénidate chez l'adulte en France mais également à l'international.

Références

- [1] Paoletti O. La prescription hors AMM. févr 2003;6.
- [2] Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based

- physicians. *Arch Intern Med.* 8 mai 2006;166(9):1021-6.
- [3] Malhi GS, Boyce P. Going forth in July? Off-label use in psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry.* juill 2011;45(7):507-8.
- [4] Adam D. Mental health: On the spectrum. *Nature.* 24 avr 2013;496(7446):416-8.
- [5] Rolland B, Deheul S, Guardia D et al. CAMTEA. Le dispositif collegial de prescription hors AMM des addictologues du NPDC. 2012;34(4).
- [6] Guardia D, Rolland B, Deheul S et al. [Supervised off-label prescribing of topiramate for binge eating disorder within the system CAMTEA]. *Therapie.* oct 2012;67(5):480-1.
- [7] Haute Autorité de Santé. Réunion de concertation pluridisciplinaire [Internet]. [cité 27 nov 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf
- [8] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (5th ed.; DSM-5).* 2013.
- [9] Sayal K, Prasad V, Daley D et al. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry.* 1 févr 2018;5(2):175-86.
- [10] Haute Autorité de Santé. *Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Recommandation de bonne pratique;* 2014.
- [11] Kessler RC, Adler L, Barkley R et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry.* avr 2006;163(4):716-23.
- [12] Caye A, Rocha TB-M, Anselmi L et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry.* 1 juill 2016;73(7):705-12.
- [13] Moffitt TE, Houts R, Asherson P et al. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry.* oct 2015;172(10):967-77.
- [14] Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV et al. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry.* juin 2016;3(6):568-78.
- [15] Asherson P, Trzaskowski M. Attention-deficit/hyperactivity disorder is the extreme and impairing tail of a continuum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* avr 2015;54(4):249-50.
- [16] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. *Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France [Internet].* 2013 [cité 29 déc 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf

[17] Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D et al. Efficacy of Methylphenidate for Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. 1 févr 2011;25(2):157-69.

[18] Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cité 27 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg72/chapter/Recommendations#treatment-of-adults-with-adhd>

[19] Epstein T, Patsopoulos NA, Weiser M. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 sept 2014;(9):CD005041.

[20] Boesen K, Saiz LC, Erviti J et al. The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Evid Based Med*. août 2017;22(4):143-7.

[21] Micallef J, Frauger E, Palmaro A et al. Example of an investigation of an « emergent » phenomenon in addiction vigilance: the case of methylphenidate. *Thérapie*. avr 2015;70(2):191-202.

[22] Ehrhardt C, Boucherie Q, Pauly V et al. Methylphenidate: Gender trends in adult and pediatric populations over a 7year period. *Thérapie*. 1 déc 2017;72(6):635-41.

[23] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. 2017 avr.

[24] Keating GM, McClellan K, Jarvis B. Methylphenidate (OROS formulation). *CNS Drugs*. 2001;15(6):495-500; discussion 501-503.

[25] Stahl SM. Le trouble déficit de l'attention/hyperactivité et son traitement. In: *Psychopharmacologie essentielle Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Lavoisier Médecine. 2015.

[26] Volkow ND, Wang G, Fowler JS et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15 janv 2001;21(2):RC121.

[27] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*. oct 1998;155(10):1325-31.

[28] Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1 juin 2005;57(11):1397-409.

[29] Markowitz JS, DeVane CL, Pestreich LK et al. A comprehensive in vitro screening of d-, l-, and dl-threo-methylphenidate: an exploratory study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. déc 2006;16(6):687-98.

- [30] Markowitz JS, DeVane CL, Ramamoorthy S et al. The psychostimulant d-threo-(R,R)-methylphenidate binds as an agonist to the 5HT(1A) receptor. *Pharm.* févr 2009;64(2):123-5.
- [31] Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry.* nov 2003;160(11):1909-18.
- [32] Ramos-Quiroga JA, Nasillo V, Richarte V et al. Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *J Atten Disord.* 28 avr 2016;
- [33] Canu WH, Hartung CM, Stevens AE et al. Psychometric Properties of the Weiss Functional Impairment Rating Scale: Evidence for Utility in Research, Assessment, and Treatment of ADHD in Emerging Adults. *J Atten Disord.* 1 août 2016;
- [34] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
- [35] Weschler D. Weschler adult intelligence scale-Fourth Edition (WAIS-IV). In: San Antonio, TX: NCS Pearson, 22, 498. 2008.
- [36] Conners C.K. & MHS Staff. (Eds.). Conners' Continuous Performance Test II: Computer Program for Windows Technical Guide and Software Manual. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems; 2000.
- [37] Fasmer OB, Mjeldheim K, Førlund W et al. Linear and non-linear analyses of Conner's Continuous Performance Test-II discriminate adult patients with attention deficit hyperactivity disorder from patients with mood and anxiety disorders. *BMC Psychiatry.* 11 août 2016;16(1):284.
- [38] Mesquita C, Nazar BP, Pinna CMS et al. How can Continuous Performance Test help to assess inattention when mood and ADHD symptoms coexist? *Psychiatry Res.* 30 2016;243:326-30.
- [39] Ben-Porath, Y.S. & Tellegen, A. MMPI-2-RF (Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 Restructured Form): Manual for administration, scoring and interpretation. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press.; 2008.
- [40] Fuermaier ABM, Fricke JA, de Vries SM et al. Neuropsychological assessment of adults with ADHD: A Delphi consensus study. *Appl Neuropsychol Adult.* 9 févr 2018;1-15.
- [41] Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS et al. Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacology (Berl).* mars 2003;166(3):264-70.
- [42] Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* juin 2013;23(6):534-41.

- [43] Winterstein AG. Use of ADHD drugs in children and young adults does not increase risk of serious cardiovascular adverse events compared with non-use. *Evid Based Ment Health*. mai 2012;15(2):43.
- [44] Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*. 17 nov 2011;365(20):1896-904.
- [45] Habel LA, Cooper WO, Sox CM et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*. 28 déc 2011;306(24):2673-83.
- [46] Mazza M, D'Ascenzo F, Davico C et al. Drugs for attention deficit-hyperactivity disorder do not increase the mid-term risk of sudden death in children: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol*. 9 oct 2013;168(4):4320-1.
- [47] Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF et al. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. août 2014;24(6):302-10.
- [48] Code de la Sécurité Sociale. Art. L 162-4 (modifié Loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003 - art. 40 JORF 19 décembre 2003 en vigueur le 15 février 2004),.
- [49] Geoffroy PA, Auffret M, Deheul S et al. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics*. août 2014;55(4):326-32.
- [50] Auffret M, Rolland B, Deheul S et al. Severe tinnitus induced by off-label baclofen. *Ann Pharmacother*. mai 2014;48(5):656-9.
- [51] Rolland B, Jaillette E, Carton L et al. Assessing alcohol versus baclofen withdrawal syndrome in patients treated with baclofen for alcohol use disorder. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2014;34(1):153-6.
- [52] Bence C, Cottencin O, Deheul S et al. Baclofen-induced edema in alcohol use disorders. *J Clin Pharmacol*. avr 2014;54(4):478-81.
- [53] Rolland B, Labreuche J, Duhamel A et al. Baclofen for alcohol dependence: Relationships between baclofen and alcohol dosing and the occurrence of major sedation. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. oct 2015;25(10):1631-6.
- [54] Rolland B, Valin T, Langlois C et al. Safety and drinking outcomes among patients with comorbid alcohol dependence and borderline personality disorder treated with high-dose baclofen: a comparative cohort study. *Int Clin Psychopharmacol*. janv 2015;30(1):49-53.
- [55] Auffret M, Labreuche J, Duhamel A et al. Proactive Regional Pharmacovigilance System Versus National Spontaneous Reporting for Collecting Safety Data on Concerning Off-Label Prescribing Practices: An Example with Baclofen and Alcohol Dependence in France. *Drug Saf*. 2017;40(3):257-62.

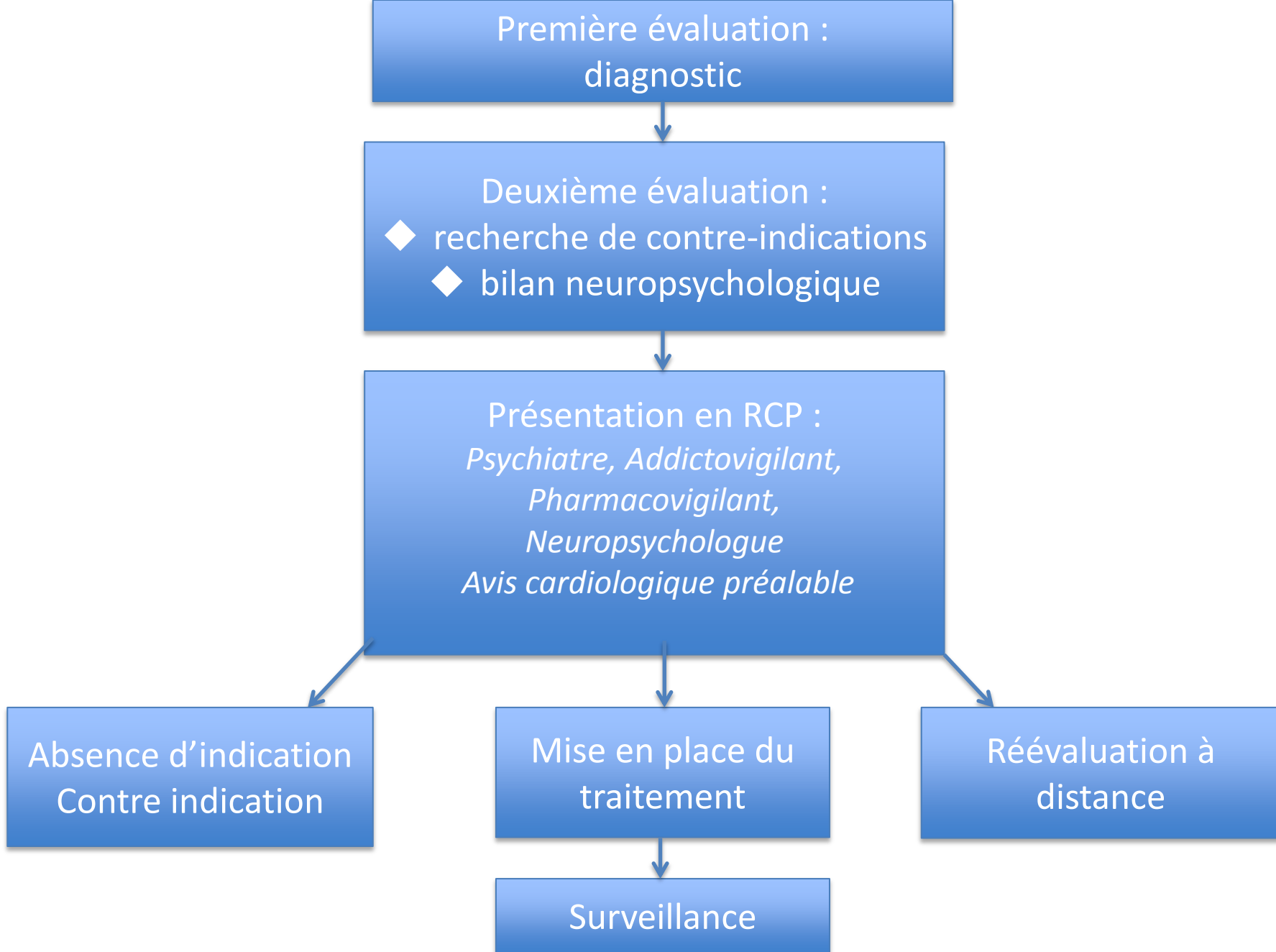


Figure 1. Organisation générale du dispositif de prescription du méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte

Etapes du dispositif	Principaux éléments évalués
Première consultation (psychiatre)	Evaluation des critères diagnostiques du TDAH par la DIVA 2.0 (confirmés par un tiers) Evaluation du retentissement sur la qualité de vie par la WIFRS Evaluation appuyée par un tiers Recherche de diagnostics différentiels/comorbidités Information sur le caractère hors AMM de la prescription Prescription du bilan sanguin Réalisation de l'ECG
Deuxième consultation (pharmacologue)	Recherche de contre-indications Evaluation d'interactions médicamenteuses Réalisation systématique du test MINI
Evaluation neuropsychologique	Evaluation des capacités cognitives par la WAIS IV et le CPT Evaluation de la personnalité par le MMPI
Evaluation cardio-vasculaire	Recherche des antécédents personnels, familiaux et symptômes cardio-vasculaires lors des premières consultations ECG systématique, évalué par un cardiologue
RCP	Décision d'indication à un traitement par méthylphénidate et de la forme galénique (LI, LP) en fonction de l'ensemble des éléments recueillis
Suivi <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="289 1100 451 1163">• Phase de titration <li data-bbox="289 1415 483 1478">• Traitement d'entretien 	Initiation à la dose la plus faible possible Augmentation par palier d'une semaine jusqu'à obtention de la dose efficace Suivi hebdomadaire en alternance médecin prescripteur/médecin traitant : recherche d'effets indésirables (notamment psychiatriques et cardiovasculaires) Mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle Evaluation tous les 3 mois de l'efficacité et de la tolérance du traitement par le médecin prescripteur initial Mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle

CPT: Conner's Continuous Performance Test, ECG: électrocardiogramme, DIVA: Diagnostic Interview Voor ADHD, LI: libération immédiate, LP: libération prolongée
 MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview, MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory, TDAH: trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité, WAIS: Weschler Adult Intelligence Scale, WIFRS: Weiss Functional Inventory Rating Scale

Tableau 1. Eléments évalués au cours des différentes étapes du dispositif de prescription du méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte