

Méthylphénidate et abus

F. Livio*, C. Rauber-Lüthy**, J. Biollaz*, L. Holzer***, U Winterfeld*, T Buclin*

Introduction

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central, proche des amphétamines par son mécanisme d'action, commercialisé depuis les années cinquante, initialement pour le traitement de la narcolepsie et de la fatigue chronique. Son potentiel addictif est connu de longue date: un des premiers cas publiés remonte à 1960¹. Il est soumis à la Loi fédérale sur les stupéfiants. Reconnu ultérieurement comme un traitement efficace des troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA-H) de l'enfant et de l'adolescent, le méthylphénidate (Ritaline®, Concerta®) a vu ses ventes fortement augmenter à partir des années quatre-vingt-dix, d'abord en Amérique du Nord puis en Europe. Le diagnostic de TDA-H pourrait concerner 3 à 5% des moins de dix-huit ans, voire plus selon certaines études. Plus récemment, on a identifié ce trouble chez des adultes, auxquels s'est alors élargi le champ de prescription du médicament.

Cet engouement, de loin pas toujours justifié², pour le méthylphénidate peut faire craindre une recrudescence des abus.

L'objectif de cet article est de comparer le potentiel addictif du méthylphénidate à celui d'autres stimulants et de passer en revue la fréquence et les modalités d'abus dans différentes populations. Enfin, les abus de méthylphénidate recensés par le Centre Suisse d'Information Toxicologique (CSIT) entre 1996 et 2009, seules données disponibles en Suisse, sont analysés rétrospectivement.

Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Le méthylphénidate est un dérivé pipéridine enregistré pour le traitement du TDA-H chez l'enfant dès 6 ans, l'adolescent et l'adulte,

ainsi que pour la narcolepsie. Différentes formes galéniques destinées à l'administration orale sont disponibles sur le marché: des comprimés/capsules à libération immédiate (Ritaline®, Medikinet®), à libération prolongée (Ritaline® SR – sustained release), ou à libération retardée à prendre une fois par jour (Concerta®, Ritaline® LA – long acting). Le méthylphénidate est éliminé principalement par désestérification en acide ritalinique inactif. Il subit un important effet de premier passage hépatique: sa biodisponibilité moyenne est de l'ordre de 30%. Sa demi-vie d'élimination est courte, environ 2-4 heures, mais n'est pas pertinente pour les formes retard, puisque dans ces cas, la lente absorption est le facteur limitant de l'élimination (flip-flop).

Le méthylphénidate a des effets catécholaminergiques centraux et périphériques. Au niveau central, le méthylphénidate se lie au transporteur de la dopamine (DAT), diminue la recapture de la dopamine et augmente ainsi les concentrations extracellulaires de ce transmetteur. Il accroît également la transmission noradrénergique et, dans une moindre mesure, sérotoninergique. Le mode d'action du méthylphénidate dans le TDA-H n'est pas entièrement élucidé, mais l'hypothèse d'un rôle bénéfique de la dopamine prévaut.

L'efficacité du médicament dans le TDA-H a été établie par plusieurs études contrôlées³. Une revue critique des évidences disponibles relève cependant que ces études sont limitées à 2 ans de suivi et ont surtout montré un effet sur les scores comportementaux évalués par les enseignants et les parents, plutôt que sur les échelles d'anxiété des enfants, leurs succès scolaires ou leur évolution vers la délinquance ou la consommation de drogues⁴.

A dose thérapeutique, le méthylphénidate peut améliorer les performances intellectuelles, accélérer la fréquence cardiaque, élever la tension artérielle et diminuer l'appétit ainsi que les besoins en sommeil. Son utilisation à long terme peut entraîner un retard de croissance chez l'enfant. Il fait partie des agents dopants prohibés dans le sport de compétition. En surdosage, l'hy-

perstimulation sympathique entraîne des effets indésirables essentiellement neuropsychiatriques et cardio-vasculaires, tels qu'euphorie, agitation, délire, hallucinations, dyskinésies, hyperthermie, convulsions, arythmie, angor. Des décès ont été occasionnellement rapportés⁵ et le risque de mort subite est accru, même en l'absence de cardiopathie sous-jacente⁶.

Potentiel addictif

Le potentiel d'abus du méthylphénidate est bien établi. Quelques dizaines de cas d'abus de méthylphénidate, le plus souvent par voie intraveineuse ou nasale, associés à des complications liées au produit ou à l'injection, sont référencés dans Pubmed. Sur 60 études comportementales chez l'animal et l'homme, 48 ont montré que le méthylphénidate entraîne des effets subjectifs euphorisants similaires à la cocaïne ou aux amphétamines et induit, par le plaisir occasionné, un renforcement positif de la prise (tendance à reconsommer), très spécifique des substances addictives⁷. En outre, le méthylphénidate augmente les concentrations extracellulaires de dopamine par un mécanisme identique à celui de la cocaïne, par blocage du DAT, en particulier au niveau du striatum et du nucleus accumbens, régions impliquées dans le processus de renforcement positif et de récompense (et qui seraient dysfonctionnelles dans le TDA-H⁸). En dépit de ces similitudes, le potentiel d'abus du méthylphénidate apparaît plus faible que celui de la cocaïne. Ceci pourrait s'expliquer par des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre ces deux substances, en particulier une demi-vie intracérébrale et un blocage du DAT plus long, avec persistance de concentrations élevées de dopamine et induction d'une tolérance aiguë sous méthylphénidate⁹.

D'autres facteurs viennent largement moduler le potentiel d'abus propre des substances addictives: avant tout la voie d'administration, mais aussi la dose et la forme galénique¹⁰. On notera que la majorité des études ayant établi le potentiel d'abus du méthylphénidate ont recouru à la voie parentérale, produisant un pic de concentration déterminant pour le renforcement non obtenu par l'administration orale. Ainsi, l'administration intraveineuse de comprimés écrasés et dilués entraîne une arrivée quasi instantanée et complète

* Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Département de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse

** Centre Suisse d'Information Toxicologique, Zurich, Suisse

*** Service Universitaire de l'Enfant et Adolescent, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse

de méthylphénidate au niveau du système nerveux central et un effet euphorisant rapide. La prise nasale (sniff) de comprimés écrasés est également associée à une arrivée rapide et quasi intégrale du méthylphénidate dans le système nerveux central, du fait que la muqueuse nasale est très vascularisée et que cette voie court-circuite l'effet de premier passage hépatique. La prise orale à dose thérapeutique n'entraîne classiquement pas d'effet euphorisant ni de renforcement positif de la prise, sauf aux doses les plus élevées. Ceci peut s'expliquer par une arrivée plus progressive du méthylphénidate dans le système nerveux central, insuffisante pour déclencher une réponse dopaminergique rapide, un état d'euphorie et un renforcement positif. Les formes orales à libération retardée (Concerta®, Ritaline® LA) ont des caractéristiques cinétiques – pic tardif, puis concentrations en «plateau» – qui diminuent encore le risque d'abus, pour autant qu'elles soient bien prises par voie orale¹¹.

Caractéristiques épidémiologiques des abus

L'abus, au sens large, non limité aux critères psychiatriques, est défini ici comme la prise hors prescription, ou à une dose supérieure à la dose prescrite, ou via une voie d'administration non orale.

La fréquence des abus, à visée «récréative» ou pour augmenter les performances, n'a pas été étudiée dans tous les groupes à risque. Les études sont nord-américaines et portent sur des adolescents et des adultes; il n'y a pas de données concernant les enfants TDA-H traités.

Dans un collectif américain de quelques 500 adolescents et adultes référés dans un centre spécialisé pour TDA-H, 14% ont reconnu abuser de leur traitement stimulant, notamment du méthylphénidate, le plus souvent par voie nasale. Quarante pourcent de ces patients consommaient également des stimulants illicites (cocaïne, métamphétamine...) ¹². Sur 450 adolescents pris en charge dans un centre spécialisé pour abus de substances et co-morbidités psychiatriques, 6% abusaient du méthylphénidate au moment de l'admission, le plus souvent par voie nasale. Dans 75% des cas, le méthylphénidate était prescrit au patient ou à son entourage ¹³. Les résultats de ces études, dont les collectifs sont limités et sélectionnés, ne sont probablement pas

	Adultes (≥16 ans)		Enfants (<16 ans)	
	N	%	N	%
Nombre de cas	95	85	17	15
Genre				
• Masculin	60	64	9	56
• Féminin	34	36	7	44
Age médian (min-max)	25 (16-50)		13 (8-15)	
Substance				
• Méthylphénidate seul	52	55	9	53
• Méthylphénidate + co-ingestion	43	45	8	47
Voie d'administration				
• Oral	55	60	14	82
• Nasal	8	9	1	6
• Inhalation	-	-	2	12
• Parentéral iv, ia, im	12	13	-	-
• Combinée	16	18	-	-
Provenance de l'appel				
• Médecin d'hôpital	54	57	6	35
• Médecin hors hôpital	16	17	2	12
• Public	18	19	7	41
• Autres	7	7	2	12
Evolution connue	41	43	5	30
• Pas d'effet	-	-	3	
• Effet mineur	25		2	
• Effet modéré	12		-	
• Effet majeur	4		-	
• Décès	-	-	-	

Tableau 1: Caractéristiques des abus de méthylphénidate signalés au Centre Suisse d'Information Toxicologique entre 1996 et 2009

extrapolables à l'ensemble des adolescents/adultes, traités ou non par méthylphénidate. Une étude portant sur 161 écoliers américains traités au long cours pour un TDA-H révèle que 16% d'entre eux ont été abordés pour vendre, donner ou troquer leur méthylphénidate¹⁴. Un sondage effectué chez quelques 12 000 adolescents américains à l'école secondaire (highschool) a révélé que 4% d'entre eux avaient consommé au moins une fois du méthylphénidate hors prescription durant l'année écoulée. Les «abuseurs» de méthylphénidate étaient également plus enclins à consommer d'autres substances illicites et avaient de moins bons résultats scolaires¹⁵.

Une enquête internationale auprès de 1400 lecteurs de Nature a révélé que 12% d'entre eux avaient périodiquement consommé du méthylphénidate hors cadre thérapeutique, pour améliorer leurs performances intellectuelles¹⁶.

Une revue systématique des abus de stimulants prescrits dans le TDA-H aux Etats-Unis, soit méthylphénidate et amphétamines, révèle un abus chez 5–9% de jeunes adolescents et chez 5–35% de jeunes adultes au cours de l'année écoulée. En outre 16–29% d'étudiants traités pour un TDA-H ont été sollicités pour donner, vendre ou échanger leur stimulant¹⁷.

Abus signalés au Centre Suisse d'Information Toxicologique (CSIT)

Cent douze cas d'abus de méthylphénidate (tentamen non compris) ont été enregistrés entre 1996 et août 2009 au CSIT (tableau 1), dont une majorité d'adultes (85%). Ce chiffre sous-estime probablement la réalité puisque tous les abus ne font pas systématiquement l'objet d'un appel au CSIT, par exemple lorsqu'il s'agit de polytoxicomanes aguerris aux expériences

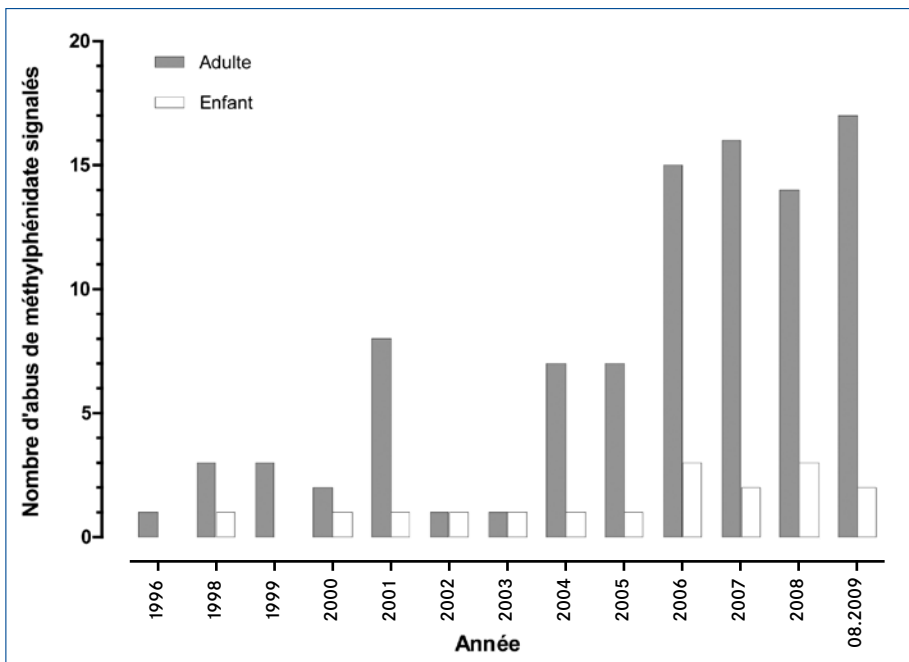


Figure 1: Nombre annuel d'abus de méthylphénidate signalés au Centre Suisse d'Information Toxicologique entre 1996 et 2009

toxicologiques, ou lorsqu'il n'y a pas de conséquence.

Alors que le nombre absolu global paraît bas, on relève une tendance à l'augmentation au cours des dernières années, surtout à partir de 2004 (figure 1). Parallèlement, durant la même période, on note une progression importante des ventes de méthylphénidate en Suisse (figure 2) qu'il est difficile de ne pas corrélérer à l'augmentation des abus. Cette tendance à la hausse des abus de méthylphénidate a été également observée dans des centres d'information toxicologique américains¹⁸. Une autre analyse des appels reçus de 1998 à 2005 par des centres de toxicologie aux Etats-Unis montre une augmentation de 76% en 8 ans des cas d'abus de stimulants dans la population d'adolescents de 13-19 ans, augmentation accompagnant celle des prescriptions (+86%), surtout attribuable aux amphétamines¹⁹.

Les 95 adultes et les 17 enfants/adolescents (<16 ans) répertoriés au CSIT sont caractérisés par un âge médian de 25 ans et 13 ans respectivement. On note une prédominance masculine dans les deux groupes.

Dans la moitié des cas environ, le méthylphénidate a été pris seul, tant chez les adultes que chez les enfants/adolescents. Parmi les substances co-ingérées figuraient l'alcool, des substances illicites et/ou des médicaments.

Chez les adultes, la voie orale a été le plus souvent utilisée (60%), suivie par les voies parentérale (13%) et nasale (9%). Concernant la voie parentérale, il s'agissait d'injections intraveineuses, à l'exception de deux injections intra-artérielles, probablement accidentelles, et d'une injection intramusculaire. Dans 18% des situations, généralement lors de co-ingestion, deux voies d'administration différentes ont été

utilisées. Chez les enfants, la voie orale a été encore plus souvent utilisée (82%), suivie des voies inhalée (12%) et nasale (6%); il n'y pas eu d'injection parentérale.

L'évolution hospitalière a été estimée sur la base des lettres de sortie. Elle n'est connue que pour 46 sujets (41%), notamment du fait qu'une partie du collectif n'a pas été hospitalisée. On peut donc postuler que, s'il existe un biais, celui-ci ne va pas dans le sens d'une sous-estimation de la gravité. Cinq stades de gravité ont été définis: pas d'effet = pas de symptôme lié à l'exposition; effet mineur = quelques troubles; effet modéré = symptômes prononcés, prolongés; effet majeur = menace vitale ou incapacité significative; décès. Chez les adultes, les troubles ont été mineurs, modérés et majeurs, respectivement chez 25, 12 et 4 sujets. Les effets majeurs étaient neuropsychiatriques ou/et cardiovasculaires et ces 4 sujets étaient des polytoxicomanes. Chez les enfants/adolescents, seuls 2 effets mineurs ont été observés.

Cette analyse rétrospective est limitée par l'absence de données concernant la fréquence, la durée des abus ainsi que les doses et formes galéniques utilisées. En outre, on ne connaît ni la proportion de patients avec co-morbidités psychiatriques, ni celle des sujets à qui le méthylphénidate était prescrit.

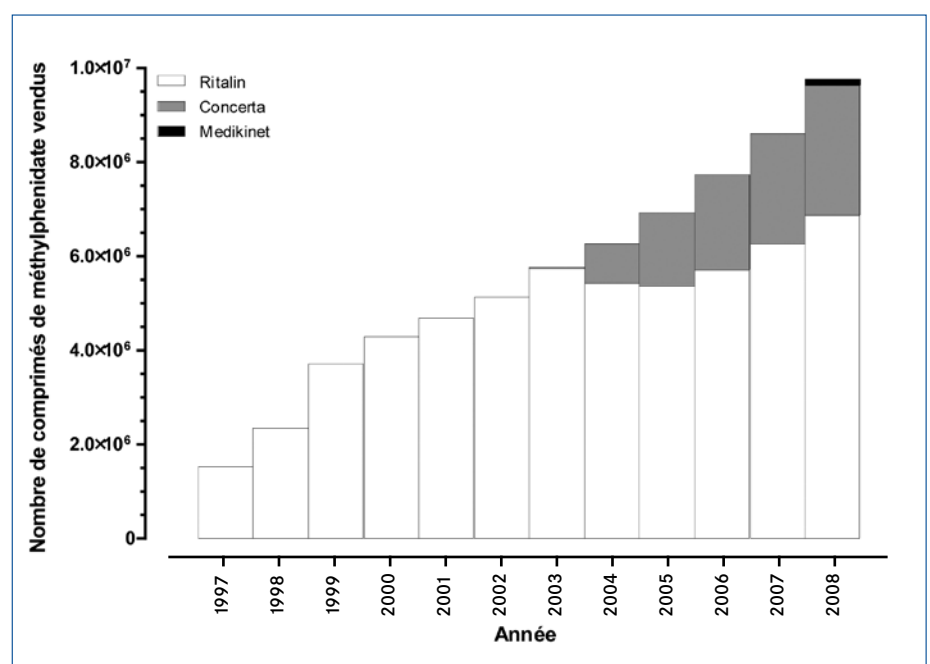


Figure 2: Evolution des ventes de méthylphénidate en Suisse de 1997 à 2008 selon IMS (International Medical Statistics)

Conclusion

L'augmentation des prescriptions de méthylphénidate est certainement à l'origine de la hausse des abus observée dans différents contextes, notamment au CSIT en Suisse. L'ampleur de ce problème et son impact en termes de santé publique ne paraît pas majeur, mais il n'est pas réellement quantifié et les abus connus du CSIT représentent vraisemblablement la petite pointe visible de l'iceberg. L'abus semble avant tout concerner des adolescents et des adultes prédisposés, qui s'exposent à d'autres substances. La fréquence des abus dans la population TDA-H traitée n'est pas connue, mais les jeunes enfants semblent peu touchés.

Le nombre de TDA-H diagnostiqués tend à l'épidémie et entraîne la prescription de plus en plus fréquente de stimulants. Il y a probablement à réfléchir sur les facteurs socio-culturels, économiques et politiques qui sous-tendent ce recours de plus en plus fréquent aux tentatives de «normalisation comportementale» par la prescription de psychotropes²⁰. L'appellation «stimulant» du méthylphénidate ne devrait pas constituer un argument sémantique pour élargir les indications de sa prescription.

Les considérations abordées ici doivent inciter à ne pas banaliser la prescription du méthylphénidate, à rester attentif aux abus chez le patient et son entourage, et à inclure l'abus dans le diagnostic différentiel lors de manifestations neuropsychiatriques ou cardiovasculaires chez les patients traités.

Remerciements

Nous remercions la SSPH à Berne pour les données IMS.

Références

- 1) Roux B. Is Ritalin an addiction-producing drug? *Dis Nerv System* 1960; 21: 346-9.
- 2) Sumnall HR, Woolfall K, Cole J, Mackridge A, McVeigh J. Diversion and abuse of methylphenidate. *BMJ* 2008; 337: a2287.
- 3) Ghuman JK, Arnold LE, Anthony BJ. Psychopharmacological and other treatments in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: current evidence and practice. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; 18(5): 413-47.
- 4) What is the evidence for using CNS stimulants to treat ADHD in children? *Therapeutics letter*, 2008; 69 (www.ti.ubc.ca/node/244).
- 5) Massello W, Carpenter DA. A fatality due to the intranasal abuse of methylphenidate. *J Forensic Sci* 1999; 44(1): 220-1.
- 6) Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M, Greenhill L, Cooper T. Sudden Death and use of stimulant medications in youths. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 992-1001.
- 7) Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects - A review. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68: 611-27.
- 8) Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, Fowler JS, Zhu W, Logan J, Ma Y, Pradhan K, Wong C, Swanson JM. Evaluating Dopamine Reward Pathway in ADHD. *JAMA*. 2009; 302(10): 1084-1091.
- 9) Swanson JM, Volkow ND. Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 615-21.
- 10) Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 2003; 160(11): 1909-18.
- 11) Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, Livni E, Parasrampur DA, Fischman AJ. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 387-95.
- 12) Bright G. Abuse of medications employed for the treatment of ADHD: results from a large-scale community survey. *Medscape J Med* 2008; 10: 111.
- 13) Williams RJ, Goodale LA, Shay-Fiddler MA, Gloster SP, Chang SY. Methylphenidate and dextroamphetamine abuse in substance-abusing adolescents. *Am J Addict* 2004; 13: 381-9.
- 14) Musser CJ, Ahmann PA, Theye FW, Mundt P, Broste SK, Mueller-Rizner N. Stimulant use and the potential abuse in Wisconsin as reported by school administrators and longitudinally followed children. *J Dev Behav Pediatr* 1998; 19: 187-92.
- 15) McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ, Guthrie SK. Prevalence and correlates of illicit methylphenidate use among 8th, 10th, and 12th grade students in the United States 2001. *J Adolesc Health* 2004; 35: 501-4.
- 16) Maher B. Poll results: look who's doping. *Nature* 2008; 452: 674-5.
- 17) Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, Utzinger L, Fusillo S. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47(1): 21-31.
- 18) Klein-Schwartz W, McGrath J. Poison's centers' experience with methylphenidate abuse in pre-teens and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(3): 288-94.
- 19) Setlik J, Bond GR, Ho M. Adolescent prescription ADHD medication abuse is rising along with prescriptions for these medications. *Pediatrics* 2009; 124: 875-880.
- 20) Le Breton D. La programmation chimique de soi, in Buclin T., Ammon C. (eds), *L'automédication, Cahiers Médicaux Sociaux*, Genève, 2001, 265-276.

Correspondance

Dr F. Livio

Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques

CHUV

1011 Lausanne

Tél. +41 21 314 42 68

Fax +41 21 314 42 66

françoise.livio@chuv.ch