Le méthylphénidate chez les adultes : effets indésirables sous-estimés?

11 octobre 2011

Sophie Gosselin, M.D., CSPQ, FRCPC-EM
Centre antipoison du Québec

Résumé

Le méthylphénidate est un médicament de la classe des stimulants de plus en plus prescrit pour le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'adulte. Le nombre de prescriptions pour cette substance est en croissance constante d'année en année au Québec. Cet article a pour but de discuter de la problématique entourant les risques potentiels d'abus, les signes et symptômes retrouvés dans les cas d'intoxications aigües, et les manifestations possibles d'effets indésirables cardiovasculaires associés à la prise thérapeutique chronique du méthylphénidate.

Mots-clés : méthylphénidate, toxicité, drogue d'abus, effets cardiovasculaires

Introduction

Le méthylphénidate est utilisé depuis des décennies pour traiter les symptômes associés au trouble déficitaire de l'attention et d'hyperactivité (TDA-H) chez l'enfant. Il est reconnu que cette maladie se poursuit à l'âge adulte et plusieurs adultes sont maintenant traités avec ce médicament. La prévalence la plus élevée du syndrome TDA-H chez l'adulte a été estimée à 4,4 %.[(1)] De plus, il a été publié qu'un nombre non négligeable de patients pédiatriques traités pour le TDA-H continuait de présenter une symptomatologie compatible avec le TDA-H à l'âge adulte et que ces symptômes étaient assez incommodants pour nécessiter la thérapie avec médication stimulante.[(2)]

Le méthylphénidate est un dérivé pipéridine relié structurellement aux amphétamines. Il a des effets qui s'apparentent à ceux de la cocaïne et des amphétamines en bloquant les transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline, augmentant ainsi la concentration de catécholamines dans les synapses. Considérant ces ressemblances, les risques cardiovasculaires associés au méthylphénidate font l'objet d'un questionnement depuis des décennies.[(3)] Est-ce que le risque d'accoutumance ou d'abus est important? Quels sont les risques cardiaques d'une ingestion excessive aigüe? Est-ce que la prise chronique peut conduire au développement de la maladie cardiovasculaire au même titre que les stimulants sympathomimétiques illégaux? Quels patients sont plus à risque?

Risques d'abus

Le potentiel d'abus d'une drogue est relié à plusieurs facteurs : ses propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, son coût et sa disponibilité. Le méthylphénidate est de plus en plus prescrit comme en témoignent les statistiques nord-américaines. Un article du Journal de Montréal avait d'ailleurs relancé en 2009 le débat sur la scène publique en indiquant que la firme IMS-Brogan déclarait que près de 29 millions de comprimés de médicaments de la famille du méthylphénidate avaient été prescrits au Québec sur une période de 12 mois. Deux ans plus tard, le 14 juin 2011, un autre article rapportait des statistiques provinciales encore plus élevées pour le premier trimestre de 2011, provenant toujours de la même firme.[(4,5)] Il est donc raisonnable de croire qu'il est facile de se procurer du méthylphénidate puisque les prescriptions sont très courantes. Le régime d'assurance médicaments du Québec rembourse d'ailleurs les coûts de ce médicament.[(6)]

Plusieurs sources rapportent une mauvaise utilisation du méthylphénidate. Des enfants et des adolescents auraient été approchés pour vendre leur médicament, tandis que d'autres obtiendraient des prescriptions de multiples médecins. Plusieurs collégiens américains avouent l'utiliser à des fins récréatives sans nécessairement faire l'objet d'une prescription médicale pour un diagnostic de TDA-H. Les buts recherchés seraient d'atteindre une vigilance accrue ou une sensation d'euphorie.[7]

Les drogues, qui en général font l'objet d'une utilisation non thérapeutique, agissent en augmentant les concentrations de la dopamine cérébrale.[8] Le potentiel du méthylphénidate d'induire des effets de renforcement a fait l'objet de quelques études chez les humains.[9] Pour dix-huit des vingt études analysées, les résultats semblent concorder avec le fait que le méthylphénidate, la cocaïne et les amphétamines partagent des effets de stimulation discriminatoire similaires. Les effets de stimulation discriminatoire déterminent si les substances comparées ont des effets semblables au point de pouvoir se substituer l'une à l'autre lors des études de renforcement positif. Le même article fait mention d'une analyse de vingt-cinq études portant sur les effets du méthylphénidate chez les humains. Le méthylphénidate semble produire des effets similaires à ceux des amphétamines, mais possiblement de moins grande intensité, particulièrement par voie orale. Plus une substance atteint un pic plasmatique rapidement et décroit aussi rapidement, plus le sujet est enclin à vouloir obtenir une autre dose pour retrouver les effets recherchés. Le méthylphénidate devient alors une substance avec un potentiel d'accoutumance même chez des individus normaux sans antécédents d'abus de substances.[10]
Il est aussi intéressant de noter que le méthylphénidate est disponible en libération régulière et prolongée.[11] Les abus peuvent donc se produire de multiples façons et ont déjà fait l'objet de rapport de cas dans la littérature. Les principales méthodes sont de croquer le comprimé à libération prolongée pour augmenter les concentrations plasmatiques de pointe plus rapidement, de pulvériser les comprimés pour les injecter par voie intraveineuse, ou pour les renifler ou encore de prendre plusieurs comprimés par voie orale.

Aux États-Unis, le réseau DAWN (Drug Abuse Warning Network) a recensé en 2008 un nombre de 3 173 visites aux urgences reliées à la consommation non thérapeutique de méthylphénidate.[12] En 2010, le Centre antipoison du Québec a reçu 404 appels concernant des intoxications par méthylphénidate. Les caractéristiques démographiques sont illustrées dans le tableau 1.

Tableau 1 - Statistiques d'appels au Centre antipoison du Québec pour intoxications par méthylphénidate en 2010

Caractéristiques	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Nombre total	404	100
Genre		
Masculin	242	60
Féminin	162	40
Âge		
6-15 ans	184	45,5
16-45 ans	131	32,4
> 45 ans	21	5,2
Voie		
Orale	395	97,7

Caractéristiques	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Inhalation	3	0,75
Multiple ou autres	6	1,5
Type		
Erreur thérapeutique	145	35,9
Involontaire	99	24,5
Toxicomanie	8	1,98
Volontaire	143	35,4

Source : Centre antipoison du Québec, 15 mars 2011

La sévérité des cas d'intoxications rapportés au Centre antipoison pour 2010 est difficile à évaluer. En effet, 350 cas n'ont pas fait l'objet de relance. Seulement un décès a été rapporté et 34 cas ont eu des effets légers à modérés. Étant donné que les appels au Centre antipoison sont faits sur une base volontaire, il est impossible de connaître avec précision l'ampleur de cette problématique au Québec.[13]

Risques cardiovasculaires d'une intoxication aigüe au méthylphénidate

Moins de vingt-cinq articles sont recensés pour la recherche « overdose » et « methylphenidate » avec l'outil de recherche PubMed.[14] Plusieurs sont des descriptions de cas où les patients se présentent avec les signes classiques d'un toxidrome aux sympathomimétiques. Le méthylphénidate est catégorisé dans la famille des sympathomimétiques centraux. Selon le guide de traitement des ingestions de méthylphénidate de l'American Association of Poison Control Centers (AAPCC), toute ingestion aigüe de plus de 2 mg/kg ou d'un total de 60 mg d'une préparation à libération immédiate, ou d'une préparation à libération prolongée qui a été pulvérisée ou mâchée doit être référée à un centre hospitalier. Toute ingestion chez un patient consommant aussi un inhibiteur de la monoamine oxydase doit être référée.[15,16]

La structure chimique du méthylphénidate est celle d'une phényléthylamine, ce qui lui donne des propriétés pharmacologiques similaires à celles des amphétamines. Les signes et symptômes d'une intoxication au méthylphénidate sont donc ceux d'une hyperstimulation adrénergique centrale et périphérique qui implique la dopamine, la norépinéphrine mais aussi la sérotonine. Le tableau 2 décrit les catégories d'intoxication, les signes et les symptômes d'une telle intoxication.

Tableau 2 - Signes et symptômes d'une intoxication au méthylphénidate (amphétamines)

Toxicité légère	Toxicité modérée	Toxicité sévère
Euphorie	Agitation franche	Hyperthermie
Hypervigilance	Paranoïa	Acidose métabolique
Bruxisme	Hallucinations	Rhabdomyolyse
État de conscience altéré	Diaphorèse	Hyperkaliémie
Tachycardie	Vomissement	Insuffisance rénale aigüe
Hypertension artérielle	Douleur abdominale	Coma
	Palpitations	Convulsions
	Douleur rétrosternale	

Source : TOXINZ. Septembre 2011

Le risque de changements à l'électrocardiogramme a été malheureusement peu décrit en situation de surdosage aigu. Dans une seule étude, publiée en 2010, 23 cas d'ingestion suprathérapeutique dont la moyenne était de 120 mg ont été décrits. Aucun des patients ne présentait d'arythmie maligne et tous ont bien évolué. À noter que deux sujets d'études n'ont pu avoir de contrôle satisfaisant en raison d'une tachycardie extrême et ont donc été exclus de l'analyse de paires. Ces sujets avaient respectivement ingéré 60 et 100 mg de méthylphénidate. La conclusion de l'étude était que le méthylphénidate était peu susceptible de provoquer des changements inquiétants à l'électrocardiogramme, particulièrement sur les segments QRS et QT. Il faut interpréter ces conclusions avec prudence, car l'étude ne portait que sur 24 cas et pour 8 d'entre eux, il n'y avait aucune mention de la dose ingérée. Il est fort probable que les effets sur la conduction cardiaque soient proportionnels à la dose comme c'est le cas pour plusieurs cardiotoxiques. Les doses ingérées par ces patients étant relativement faibles, il aurait été surprenant d'y retrouver des anomalies de conduction cardiaque.

D'autres groupes sont à risque d'une ingestion aigüe de méthylphénidate sans que ce soit une ingestion volontaire récréative ou avec intention suicidaire : il s'agit des enfants dont un membre de la famille prend du méthylphénidate ou les enfants allaités par des mères qui consomment de manière récréative ou thérapeutique.

Il y a quelques années, le Centre antipoison du Québec s'est penché sur la question des ingestions aigües accidentelles chez les enfants.[17] Puisque le nombre de prescriptions augmente, l'exposition accidentelle augmente aussi dans les foyers avec méthylphénidate. Le but de l'étude était de caractériser les symptômes des enfants d'âge préscolaire (moins de six ans) exposés accidentellement au méthylphénidate. Sur les 49 enfants de l'étude, âgés entre 11 et 60 mois, le nombre de comprimés ingérés accidentellement a eu une variation importante (de un quart à dix comprimés). Seulement deux enfants ont manifesté de la tachycardie, mais moins de 50 % des enfants ont eu un monitoring cardiaque. La dose de méthylphénidate moyenne ingérée était de 0,9 mg/kg (intervalle 0,26-12 mg/kg). On peut conclure de cette étude que les ingestions accidentelles sont en générale bénignes si la dose est inférieure à 1 mg/kg, et que le type ainsi que la fréquence de complications cardiovasculaires de ces ingestions ne justifient pas de s'inquiéter.

Les enfants de mères consommant de manière récréative ou thérapeutique le méthylphénidate sont davantage à risque de toxicité aigüe puisque cette substance se concentre dans le lait maternel. Des concentrations jusqu'à sept fois la concentration sérique maternelle ont été retrouvés après des doses de 20 mg seulement d'amphétamine.[18] La plupart des livres de références demeurent relativement vagues sur la toxicité néonatale encourue. Ils recommandent une surveillance des effets sur le système nerveux central s'il y a exposition, et d'éviter l'allaitement pendant la prise de méthylphénidate. Cependant, ils ne commentent pas sur la toxicité cardiovasculaire néonatale chez un enfant exposé au méthylphénidate par l'allaitement.[19,20]

Quelques études ont évalué le risque d'ingestion concomitante d'éthanol en prise thérapeutique mais pas en intoxication aigüe. Le méthylphénidate est hydrolysé en acide ritalique par la même estérase que la cocaïne. En présence d'éthanol, cette réaction est inhibée et le métabolite actif éthylphénidate est formé.[21] On ne sait pas très bien encore si les propriétés pharmacologiques de cette molécule sont les mêmes que celles du méthylphénidate et comment la prise concomitante d'éthanol pourrait influencer l'issue d'une intoxication au méthylphénidate.

Risques cardiovasculaires d'une prise chronique

L'innocuité de la consommation à long terme de méthylphénidate sur le système cardiovasculaire fait l'objet d'une certaine controverse dans la littérature médicale. En 2006, un comité de la Food and Drug Administration (FDA) américaine a recommandé l'ajout d'une mise en garde à l'étiquetage des médicaments stimulants concernant un risque accru d'évènements

cardiaques.[22] Cette recherche de cas se basait sur les décès subits avec prise concomitante d'amphétamine/dextroamphétamine, atomoxétine, pémoline ou méthylphénidate. Sur dix-huit cas de décès rapportés avec la présence de méthylphénidate entre janvier 1992 et février 2005, quatorze étaient survenus chez des enfants. Neufs des enfants ont eu une autopsie dont six présentaient des anomalies cardiaques structurelles. Aucun des adultes n'a eu d'autopsie. La conclusion de cette partie du document indique que pour les 18 cas, aucun décès n'apparaissait relié directement au méthylphénidate. Cette conclusion est à prendre avec un certain recul considérant le fait que le nombre de cas rapportés est faible, que moins de la moitié des cas ont eu une autopsie, que les symptômes cliniques précédant le décès ne sont pas tous connus et qu'aucune autre explication pour les décès n'est proposée.

Des problèmes cardiaques tels que des arythmies ou des décès subits peuvent-ils être causés par le méthylphénidate? Peu d'études existent sur ce sujet et la plus longue d'entre elles, qui a duré 27 mois, est d'ailleurs citée dans la monographie du produit Concerta[md]. La durée du traitement par méthylphénidate, suggérée par les compagnies pharmaceutiques, n'excède pas quatre semaines pour les enfants et sept semaines pour les adultes.[11,23] Il est rapporté que plusieurs patients reçoivent des prescriptions qui dépassent cette durée, tandis que plusieurs d'entre eux abandonnent leur traitement avant la fin de celui-ci. Ce phénomène est encore incompris, mais il illustre le fait que les prescriptions de méthylphénidate excèdent la durée d'un suivi à long terme sur les complications possibles actuellement répertoriées dans la littérature.

Il a été documenté que le méthylphénidate augmentait la tension artérielle et la fréquence cardiaque basale chez les utilisateurs en prise chronique. Il est curieux que l'outil de recherche Pubmed avec les mots-clés « atherosclerosis methylphenidate » n'ait trouvé aucune entrée. Comme les effets athérogènes de la cocaïne et des amphétamines sont relativement bien documentés, on peut donc se demander si le méthylphénidate se comporte de la même manière.

Conclusion

Bien que prescrit depuis plusieurs décennies, le méthylphénidate demeure un médicament controversé. De plus en plus, la relation entre le méthylphénidate, les risques de dépendance et la triste réalité de consommation non thérapeutique souvent abusive, est rapportée. Il est inquiétant de constater la hausse de prescriptions de méthylphénidate dans notre société qui ne semble pas avoir de mécanismes pour en contrôler le nombre, la pertinence ainsi que l'adhérence au régime thérapeutique par les patients.

La littérature médicale est ponctuée de flous scientifiques sur le vrai risque de toxicité chronique, il est donc impossible d'affirmer l'innocuité de ces médicaments lorsque pris sur une période prolongée. Plusieurs décès n'ont pas fait l'objet d'autopsie pour évaluer la présence d'anomalies cardiaques structurelles, et aucune étude de cohorte n'a été publiée concernant l'évaluation du risque de développer une athérosclérose excédant le risque de base de la population générale.
Il est donc primordial que les médecins soient conscients des risques non évalués lors de prescriptions à long terme. Il est aussi impératif que les enfants et adolescents à qui le méthylphénidate est prescrit fassent l'objet d'un suivi cardiovasculaire à long terme. Le Québec devrait probablement commencer une étude de cohorte afin de suivre le développement de la maladie cardiovasculaire et autres complications à long terme de la thérapie avec stimulants comme le méthylphénidate.

Pour toute correspondance

Sophie Gosselin
Centre antipoison du Québec
1270, chemin Sainte-Foy, Pavillon Jeffery-Hale, 4e étage
Québec (Québec) G1S 2M4
Téléphone : 418 654-2731
Télécopieur : 418 654-2747

Références

1. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. American Journal of Psychiatry. 2006 Apr. 1;163(4):716.
2. Faraone SV, Biederman J, MICK E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. Psychol. Med. 2006 Sep. 17;36(02):159.
3. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Molina PE, Logan J, Gatley SJ, et al. Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. Psychopharmacology. 2003 Apr.;166(3):264–270.
4. Ménard S. Nouveau record de consommation? [Internet]. tvanouvelles.ca. [cited 2011 Sep. 18];Available from: http://tvanouvelles.ca/lcn/infos/national/archives/2011/06/20110614-055900.html.
5. Ménard S. Journal de Montréal – Actualités - Nouveau record de Ritalin [Internet]. lejournaldemontreal.canoe.ca. [cited 2011 Sep. 18];Available from: http://lejournaldemontreal.canoe.ca/journaldemontreal/actualites/sante/archives/2009/12/20091218-053836.html.
6. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments. 2011 Jul. 21;1–521.
7. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al. Misuse and Diversion of Stimulants Prescribed for ADHD: A Systematic Review of the Literature. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2008 Jan.;47(1):21–31.
8. Mach R, Nader M, Ehrenkaufer R. Use of positron emission tomography to study the dynamics of psychostimulant-induced dopamine release. Pharmacol Biochem Behav. 1997 Jul;57(3):477-86.
9. Rush CR, Essman WD, Simpson CA, Baker RW. Reinforcing and subject-rated effects of methylphenidate and d-amphetamine in non-drug-abusing humans. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2001 Jun.;21(3):273–286.
10. Janssen 2. Concerta. Product Monograph. [Internet]. Available from: http://\\na.jnj.com\joicadfsroot\Departmental\RA\CONTROL LABELLING\ENGLISH\CPM.P02\CONCERTA\CON11012010CPM.SNDS.doc.
11. SERVICES USDOHAH. Drug Abuse Warning Network, 2008: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. 2011 Feb. 3;1–98.
12. CAPQ. Statistiques 2010 d'intoxications par méthylphénidate. 2011 Apr. 15:1–10.
13. Recherche PUBMED . “overdose methylphenidate” - PubMed - NCBI. 2011 Septembre;
14. Scharman EJ, Erdman AR, Cobaugh DJ, Olson KR, Woolf AD, Martin Caravati E, et al. Methylphenidate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management*. Clinical Toxicology. 2007;45(7):737–752.
15. Toxinz. Methylphenidate - Poisons Information [Internet]. toxinz.com. [cited 2011 Sep.];Available from: http://www.toxinz.com/Spec/2062333
16. Bailey B, Letarte A, Abran M-C. Methylphenidate unintentional ingestion in preschool children. In: Therapeutic drug monitoring. 2005. p. 284–286.
17. E S, M H, M H. Amphetamine secretion in breast milk. Eur J Clin Pharmacol. 27(1):123–124.
18. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in Pregnancy and Lactation: A reference Guide to Fetal and Neonatal Risk(2011):1728 pages.
19. G K. Medication safety in pregnancy and breasfeeding 2007:336 pages.
20. Koehm M, Kauert G, Toennes S. Influence of ethanol on the pharmacokinetics of methylphenidate's metabolites ritalinic acid and ethylphenidate. Arzneimittelforschung. 60(5):238–244.
21. Villaba L. U.S Food and Drug Administration, Office of Drug Safety. 2006 Feb. 28;1–19. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_07_01_safetyreview.pdf

22. Pharma P. Biphentin Capsules PM EN. 2011 May 4;(17 décembre 2010):1–36.

Le Bulletin d'information toxicologique (BIT) est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et du Centre antipoison du Québec (CAPQ). La reproduction est autorisée à condition d'en mentionner la source. Toute utilisation à des fins commerciales ou publicitaires est cependant strictement interdite. Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'INSPQ ou du CAPQ.

- **Gosselin, S. Le méthylphénidate chez les adultes : effets indésirables sous-estimés? Bulletin d'information toxicologique 2011-10-11. [En ligne] http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/le-methylphenidate-chez-les-adultes-effets-indesirables-sous-estimes.aspx**

ISSN: 1927-0801