

## Risque cardio-vasculaire lors d'utilisation de méthylphénidate?

### Introduction

La prescription de méthylphénidate (MP) (Ritaline®) est devenue depuis quelques années un traitement accepté des écoliers atteints de déficits sévères de l'attention ou d'hyperactivité (Attention-deficit/hyperactivity disorder ADHD)<sup>1) 2)</sup>. Selon l'OMS, l'utilisation à but thérapeutique de MP aux USA a passé de 2,8 tonnes en 1990 à 15 tonnes en 1997<sup>3)</sup>. En Suisse également, ce médicament est souvent prescrit à des enfants hyperactifs et sa consommation s'est élevée de 7 fois (passant à 108 kg) entre 1996 et 2000<sup>4)</sup>. Il ne sera pas discuté dans cet article si cette augmentation de la fréquence de sa prescription est justifiée ou si s'agit plutôt d'un effet de mode.

Un traitement au MP est dans la règle instauré par un psychiatre ou un pédiatre expérimenté dans l'évaluation d'enfants au comportement frappant. Le suivi à long terme est cependant très souvent fait par les pédiatres, qui doivent également être attentifs aux effets secondaires indésirables des médicaments. Pour cette raison, il est indispensable que le médecin traitant connaisse cette substance et son profil thérapeutique, ainsi que l'appréciation des risques à sa prescription. Le but de cet article est l'information sur les effets secondaires cardiovasculaires éventuels du MP et la mise en garde devant ses contre-indications sur le plan cardiologique.

### Profil pharmacologique

Le MP est un sympathicomimétique de synthèse, qui a un effet principal central (sur le SNC).

Il bloque la captation de noradrénaline et de dopamine dans les synaptosomes centraux et de noradrénaline dans les terminaisons nerveuses périphériques adrénergiques du système nerveux végétatif. La noradrénaline est le neurotransmetteur classique des fibres sympathiques périphériques et les effets cardiovasculaires du MP peuvent ainsi s'expliquer. Des phénomènes de tolérance sont possible lors d'utilisation au long cours. Le profil pharmacologique est semblable à celui des amphétamines. Les effets centraux principaux de ce groupe de substances sont:

- Stimulation motrice
- Euphorie et excitation centrale
- Comportements stéréotypés
- Anorexie

En comparaison avec l'amphétamine, les effets anorexigènes et sur la circulation périphérique du MP sont plus faibles, les effets moteurs différents s'expliquent par une affinité différente des neurones centraux dopaminergiques. Une inhibition par-

tielle de la monoamine-oxydase (MAO) par le MP empêche la dégradation des catécholamines, ce qui explique l'élévation des catécholamines-O-méthylées (COMT), les autres métabolites principaux.

La biodisponibilité systémique variable du MP après prise orale (*tableau 1*) impose un dosage individuel. Il n'y a pas de corrélation évidente entre la concentration plasmatique et l'efficacité. Les concentrations dans le cerveau sont plus élevées que les concentrations plasmatiques. Le MP est métabolisé de manière intensive: 30 heures après la prise d'une dose unique, plus de 90% est retrouvée dans l'urine. Il s'agit avant tout d'un catabolisme oxydatif (réactions médiées par le cytochrome P<sub>450</sub>) (acide ritalinique, hydroxy- et oxyméthyl-phénidate). Les métabolites polaires ont, en partie, une activité pharmacologique et une demi-vie plus prolongée que celle du MP; pour cette raison, ils s'accumulent lors de prise chronique. Leur contribution à l'effet thérapeutique est en grande partie méconnue<sup>5)</sup>.

Tableau 1: **Caractéristiques pharmacocinétiques du méthylphénidate**<sup>5) 13) 15)</sup>

Absorption (p. o.)	80%
Bio-disponibilité relative per os	10-50% (variabilité importante) (effet de premier passage)
Lien aux protéines plasmatiques	10-30%
Volume de distribution	1.3 l/kg
Demie-vie d'élimination du plasma	2-4 heures
Elimination	Métabolisation hépatique extensive Excrétion urinaire: 90% (< 1% non modifié)

En raison des effets sympathomimétiques centraux et périphériques du MP se pose également en pratique, la question d'investigations cardio-vasculaires spécifiques et d'une surveillance des enfants traités, en corrélation avec le risque de mort subite.

### Effets cardio-vasculaires

Les catécholamines ont un effet inotrope et chronotrope positifs, par stimulation des récepteurs  $\beta_1$  du cœur. D'une part la tension artérielle s'élève par une augmentation du débit cardiaque, d'autre part elle peut être modulée par un effet direct des catécholamines sur les vaisseaux. L'excitabilité des cellules musculaires du cœur augmente, et peut avoir pour conséquence la survenue de tachycardies auriculaires et ventriculaires avec risque vital.

Malgré l'utilisation fréquente de MP, il n'y a dans la littérature scientifique pratiquement pas de signalement d'incidents graves avec cette substance. Il n'y a que quelques rapports anecdotiques signalant la survenue de troubles du rythme en corrélation à un traitement de MP. Après administration intra-veineuse de MP, on a observé fréquemment des extrasystoles pour la plupart ventriculaires monomorphes, sans effet hémodynamique<sup>6</sup>. De manière surprenante, seul un cas de tachycardie supra-ventriculaire a été décrit<sup>7</sup>. Aux USA, un centre toxicologique a recensé toutes les intoxications accidentelles et volontaires au MP chez des patients de 0 à 18 ans et sur une période de 2 ans<sup>8</sup>. Sur 251 cas recensés, aucun n'a présenté de symptômes de risque vital (pour une consom-

mation orale à dose toutefois faible, en moyenne de 1,7 mg/kg). Un tiers ont présenté, comme manifestation cardio-vasculaire, une tachycardie sinusale et/ou une hypertension artérielle. Le centre suisse d'information toxicologique a également constaté une augmentation des annonces concernant le MP, mais jusqu'à maintenant n'as pas enregistré d'intoxication grave ou à risque vital<sup>9</sup>. Par contre, aux USA a été rapporté un cas de décès d'un adolescent de 19 ans ayant consommé du MP par voie intra-nasale<sup>10</sup> et un médecin légiste a fait sensation et ordonnant une enquête sur le lien possible entre un traitement d'un enfant par Ritaline<sup>®</sup> et un décès d'origine cardiaque<sup>11</sup>. Ceci se réfère visiblement à une étude qui démontre une corrélation entre une exposition au MP et des altérations focales du myocarde de souris et de rats<sup>12</sup>. Bien que les lésions structurales du myocarde, observées en microscopie électronique, soient variable selon

les animaux étudiés, une corrélation avec la dose du MP et la durée du traitement ont été démontrées. Les auteurs font la remarque qu'ils n'ont pas connaissance d'autre études analogues et l'interrogation de Medline par les mots-clés correspondants ne permet pas de retrouver d'autres articles plus récents.

### Mise en garde pour la prescription

En raison du risque de dépendance, la prescription de MP est sévèrement contrôlée et soumise aux prescriptions sur les stupéfiants.

En Suisse, on trouve dans le commerce des comprimés de Ritaline<sup>®</sup> à 10 mg et des comprimés retards Ritaline-SR<sup>®</sup> à 20 mg.

Les comprimés à libération retardée doivent être avalés sans être croqués.

Tableau 2: **Intéactions médicamenteuse avec le méthylphénidate<sup>13)</sup>**

Co-médication	Effet	Commentaire
Guanéthidine ( $\alpha$ -blocage postganglionaire)	↓	L'effet anti-hypertensif est réduit. Interaction dose-dépendante. Combinaison à éviter.
Antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone)	↑	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 recaptation de la sérotonine (ISRS)	↑	Augmentation des concentrations sériques des ISRS
Inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO)	↑	Augmentation de l'efficacité du méthylphénidate avec hypertension (prolongée plusieurs semaines après l'arrêt des IMAO)

Tableau 3: **Recommandations pour la prescription de méthylphénydate**

Prescription sans restriction chez	Prudence si	Contre-indiqué si
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfant &gt; 6 ans sans maladie cardio-vasculaire ou avec cardiopathie sans signification hémodynamique</li> <li>- traitement oral durant 6-12 mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge &lt; 6 ans</li> <li>- enfants avec cardiopathie opérée, troubles du rythme sans répercussion hémodynamiques ou après troubles du rythme comme nourrisson</li> <li>- Anamnèse d'alcoolisme ou de toxicomanie (également familiale)</li> <li>- utilisation au long cours (durant des années)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- anamnèse familiale de mort subite</li> <li>- troubles du rythme cardiaque avec répercussions hémodynamiques</li> <li>- cardiomyopathies</li> <li>- cardiopathies sévères (avec surcharge d'une chambre cardiaque en pression ou en volume)</li> <li>- hypertension artérielle</li> </ul>

Alors que la consommation avec des aliments augmente l'absorption, la biodisponibilité est constante lors d'administration à jeun – environ 1 h avant le repas. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes respectivement après 2 h pour la Ritaline® et après 3-5 h pour la Ritaline-SR®. La forme retard offre, en comparaison avec la forme non retard, une prolongation de son effet durant 5-8 heures. Aux USA existe une formulation avec dose unique quotidienne, à libération contrôlée du principe actif (OROS) (comprimés Concerta™ dose unique quotidienne de 36 ou 54 mg)<sup>13</sup>.

Chez l'enfant, le traitement est habituellement instauré de manière progressive, en commençant par une dose de 5 mg le matin et à midi. L'augmentation de la dose de 5 à 10 mg par semaine permet d'atteindre la dose individuelle. La dose de 60 mg/j ne doit pas être dépassée. Les coûts mensuels du traitement médicamenteux à la dose de 60 mg sont d'environ Fr. 70.-.

Une (ré)évaluation régulière du traitement est nécessaire. Des résultats favorables

peuvent être maintenus après l'arrêt du traitement.

D'après la pharmacologie, on comprend qu'existent d'importantes interactions médicamenteuses (tableau 2). Celles-ci sont significatives avec les médicaments agissant sur les neuro-transmetteurs centraux et périphériques.

A quoi faut-il particulièrement être faire attention lors de la prescription de MP et quelles sont les contre-indications au traitement de MP (tableau 3)?

L'hypertension artérielle et les troubles du rythme cardiaque sont considérés comme contre-indication dans un ouvrage standard de pharmacologie<sup>5</sup>. L'American Heart Association a pris position («scientific statement») sur les médicaments psychotropes<sup>14</sup> et, pour le MP il est seulement mentionné qu'un monitoring spécifique n'est pas nécessaire durant le traitement. Dans les recommandations anglaises récemment révisées<sup>1</sup> il est mentionné que des effets secondaires indésirables graves ne sont que très rares avec le MP. On y trouve cependant d'importantes limitations: il n'y

Tableau 4: **Investigations avant le début d'un traitement au méthylphénidate**

Anamnèse	→ facteurs de risque? (voir tableau 3)
Examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ arythmie?</li> <li>→ souffle cardiaque significatif?</li> <li>→ choc cardiaque étalé?</li> </ul>
mesure de la TA	
ECG ou investigations complémentaires non indiquées lors d'anamnèse non significative et d'examen clinique normal	

a pas d'étude sur les effets secondaires après un traitement de longue durée au MP. Dans les mêmes recommandations, il est dit que lors d'anamnèse de consommation de drogues ou d'alcoolisme, la prescription de ce médicament doit être faite avec prudence. En outre, l'utilisation de MP chez des enfants de moins de 6 ans n'a pas été documentée par des données cliniques et ne peut pas être acceptée communément.

Naturellement, avant tout traitement au MP, une anamnèse précise concernant la présence de maladies cardio-vasculaires doit être prise. Une attention particulière doit être portée envers l'existence dans l'anamnèse familiale de cas de mort subite à un jeune âge, le plus fréquemment consécutives à des troubles du rythme cardiaque. En raison de l'effet des catécholamines sur le cœur et les vaisseaux, la Ritaline® ne sera pas utilisée lors de cardiomyopathies ou de malformations cardiaques avec augmentation significative de la pression ou surcharge volumique d'une chambre cardiaque (p. ex. sténose aortique sévère ou insuffisance pulmonaire grave après correction d'un Fallot). Chez un enfant sans anamnèse de problèmes cardio-vasculaires, l'administration orale de MP peut être considérée comme sûre et, chez des enfants atteints de cardiopathie sans répercussions hémodynamiques importantes (comme, p. ex., petite CIV ou anomalie valvulaire modérée), le risque de répercussions cardio-vasculaires n'existe qu'à peine. Il n'est pas nécessaire d'effectuer d'ECG de routine, chez des patients sans facteurs de risque – en cas de pouls irrégulier (extrasystolie?) il faut

cependant effectuer dans tous les cas des investigations plus étendues. Il faut également être prudent avec la prescription de MP chez des enfants et adolescents à risque pour une hypertension artérielle (p. ex. après opération d'une sténose de l'isthme aortique). Nous recommandons de toute façon un contrôle régulier de la tension artérielle chez tous les enfants traités par MP. Du point de vue cardio-vasculaire, les patients atteints d'affections rénales ne nécessitent pas de précautions supplémentaires, hormis un suivi rigoureux de leur tension artérielle. Le *tableau 4* présente quelques points auxquels il faut être attentif lors d'un traitement au MP.

Enfin, nous aimerions encore une fois affirmer que, selon les connaissances actuelles, le traitement au MP d'enfants sans maladie cardio-vasculaire sévère pour une durée de 6 à 12 mois ne comporte qu'un risque réduit.

#### Références

Voir le texte allemand.

M. Hämmerli, Aarau

S. Mühlebach, Aarau

Traduction: R. Tabin, Sierre

#### Adresse des auteurs:

- Dr. M. Hämmerli  
Facharzt für Kinderkardiologie  
Kantonsspital  
5001 Aarau  
E-mail: [mark.haemmerli@ksa.ch](mailto:mark.haemmerli@ksa.ch)
- PD Dr. S. Mühlebach  
Chefapotheker  
Kantonsspital  
5001 Aarau  
E-mail: [stefan.muehlebach@ksa.ch](mailto:stefan.muehlebach@ksa.ch)