



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 octobre 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## **1. RITALINE LP (TDAH) – Examen – Extension d’indication**

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Il n’y a pas de déport pour ce dossier. Nous allons accueillir Jean-Philippe Raynaud et Marie Tournier, pour lesquels il n’a pas été identifié de lien susceptible de les mettre en situation de conflit d’intérêts. Je les fais entrer.

*(Jean-Philippe Raynaud et Marie Tournier rejoignent la séance.)*

**Pierre Cochat, le Président.-** Bonjour et merci de nous consacrer un peu de temps ce matin pour l’évaluation de RITALINE LP chez l’adulte. Nous allons d’abord écouter notre chef de projet, puis nous vous donnerons la parole. Il y a aussi une contribution d’association de patients, que nous écouterons avant de discuter.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Vous allez examiner une demande d’extension d’indication de la spécialité RITALINE LP, le méthylphénidate à la dose de 10, 20, 30 et 40 milligrammes en gélule à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans l’indication AMM suivante : traitement du trouble déficitaire de l’attention avec hyperactivité chez l’adulte pour lequel un impact fonctionnel modéré à sévère sur au moins deux composantes (professionnelle et/ou universitaire, sociale y compris familiale) est mis en évidence et lorsque la présence de symptômes du TDAH a bien été établie dans l’enfance et en tenant compte du fait que le traitement pharmacologique fait partie d’une prise en charge globale.

Le méthylphénidate est un psychostimulant avec une structure chimique de type amphétaminique et il est inscrit sur la liste des stupéfiants.

Pour rappel, la commission a réévalué en juin 2020 l’ensemble des spécialités à base de méthylphénidate suite à une saisine de la DSS et de la DGS au regard d’un mésusage important, et a considéré que le SMR de ces spécialités restait important dans le cadre d’une prise en charge globale du TDAH chez l’enfant de 6 ans et plus lorsqu’une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s’avère insuffisante. Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et une absence d’ISP.

Pour les données, la demande d’extension d’indication repose sur deux études cliniques de phase III réalisées sur des patients adultes âgés de 18 à 60 ans atteints de TDAH ayant débuté durant l’enfance, avec une étude principale de 40 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, dont l’objectif a été d’évaluer l’efficacité et la sécurité d’emploi de RITALINE LP et une étude d’extension de 26 semaines, multicentrique, en ouvert, dont l’objectif a été d’évaluer la sécurité d’emploi à 6 mois de RITALINE LP.

La supériorité du méthylphénidate a été démontrée versus placebo au cours de l’étude principale sur les critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés, avec :

- une amélioration de la composante symptomatique après 9 semaines de traitement ;
- une amélioration de la composante fonctionnelle après 9 semaines de traitement qui

représentait un critère de qualité de vie ;

- un contrôle de la maladie maintenu chez 78 % des patients pendant une période d'au moins 6 mois après optimisation de la dose de méthylphénidate ;
- une amélioration de l'évolution générale de la maladie après 9 semaines de traitement.

Concernant la tolérance, le profil d'effets indésirables observé dans l'étude d'extension était semblable à celui observé dans l'étude principale. Les événements indésirables les plus fréquemment retrouvés au cours des deux études sont connus et ont été la perte d'appétit, des céphalées, une sécheresse buccale, une perte de poids et des anomalies à l'ECCG.

Il est à noter que depuis la réévaluation, et comme l'avait proposé la commission, il y a eu une levée de la restriction de la prescription initiale hospitalière annuelle permettant ainsi la prescription initiale de méthylphénidate à tout médecin spécialiste en neurologie, pédiatrie ou en psychiatrie, en ville comme à l'hôpital. Il y a également eu la levée de la restriction de renouvellement.

Pour ce dossier, nous avons une contribution de patients et deux experts, Madame Marie Tournier et Monsieur Jean-Philippe Raynaud. Je cède la parole à Madame Tournier.

**Marie Tournier.-** Le chef de projet a déjà dit beaucoup de choses du dossier, en particulier le fait que la prescription depuis le 13 septembre dernier s'est élargie puisque la prescription initiale annuelle n'est plus réservée aux médecins hospitaliers, mais à tout médecin spécialiste exerçant à l'hôpital ou en ville.

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication en initiation chez l'adulte. Actuellement, la situation est que la RITALINE doit être prescrite chez l'enfant à partir de 6 ans, et elle peut être poursuivie chez l'adulte, uniquement pour les spécialités MEDIKINET et CONCERTA, si le médicament a été initié chez l'enfant. Il n'y avait donc pas d'indication en initiation chez l'adulte.

Bien sûr, comme chez un certain nombre de patients le TDAH ne s'arrête pas à l'âge adulte, cette situation fait qu'il y a un certain nombre de prescriptions hors AMM chez l'adulte. Ce nombre de prescriptions hors AMM est ce qui a servi au laboratoire pour calculer la population cible adulte. Ils sont partis d'un nombre de 9 000 et quelques patients traités hors AMM en 2014, et en 10 ans, cela augmente de tant de milliers par an et ils disent « actuellement, le besoin estimé est de 18 500 patients », ce qui semble quand même largement sous-estimé, puisque c'est basé sur une prescription hors AMM.

Je pense que c'est sous-estimé et qu'il vaut mieux partir de la prévalence du TDAH, qui est de 2 % à 4 % de la population adulte, et de l'estimation qui est qu'à peu près 10 % à 20 % de ces patients ont besoin ou pourraient bénéficier d'un traitement pharmacologique, ce qui augmente quand même l'estimation entre 50 000 et 100 000 au minimum.

En ce qui concerne l'évaluation elle-même de la RITALINE LP chez l'adulte, l'étude est assez intéressante, puisqu'il y a une étude à court terme de 9 semaines versus placebo. Il y a ensuite une période de titration en ouvert où tout le monde a reçu de la RITALINE, puis une nouvelle

période de randomisation, qui est une étude de maintien de l'amélioration qui dure 6 mois, avec 3 groupes de traitements actifs — 40, 60, 80 — et un groupe placebo, et donc une stratification de la population en 4 groupes.

En ce qui concerne l'efficacité à court terme, 67 % des patients ont été considérés comme répondeurs à la fin de la période 2. C'est-à-dire que 67 % des patients, à la fin de la titration en ouvert, étaient améliorés d'au moins 30 % par rapport à l'inclusion.

En ce qui concerne la pertinence clinique de l'amélioration, je l'estime satisfaisante, puisqu'il y a une différence d'environ 6 points sur l'étude ADHD-RS dans les groupes actifs par rapport au placebo. C'est une échelle qui comporte 54 points au total. Il y a une différence de 2 à 3 points sur l'échelle de Sheehan, qui est l'échelle de fonctionnement et qui est scoriée sur 30 points.

C'est donc pour l'étude à court terme, qui est l'étude sur 9 semaines, ensuite, en ce qui concerne l'étude de traitement à moyen terme, donc l'étude de maintien de l'amélioration à 6 mois, avec des méthodes d'imputation de données on retrouve un maintien de l'amélioration d'à peu près 80 %, un peu moins, chez les patients bons répondeurs à l'issue de la période 2.

Simplement, à l'issue, ce n'est pas forcément à l'issue des 6 mois puisque des méthodes d'imputation ont pu permettre de ne pas sortir des patients, mais il faut quand même remarquer que seulement 50 % des patients des groupes actifs ont terminé l'étude. On ne peut donc pas parler de maintien de l'amélioration à 6 mois si les patients ne sont pas allés jusqu'aux 6 mois. Il y a un maintien de l'efficacité, mais les patients qui ont bénéficié réellement du traitement jusqu'au terme des 6 mois, parmi les bons répondeurs, c'est 50 %.

Je trouve que c'est tout à fait correct. Au total, c'est un dossier qui ne me pose pas beaucoup de questions en termes d'efficacité. Ce n'est pas un dossier qui me pose beaucoup de questions en termes de sécurité d'emploi non plus. Il y a bien sûr des effets indésirables, ils sont connus et surveillés et ils font partie du bilan pré-thérapeutique et de la surveillance, notamment les effets cardiovasculaires.

Il y a une question sur l'ASMR. L'ASMR revendiquée est de niveau IV en disant qu'il n'y a pas de médicament bénéficiant actuellement d'une AMM en initiation dans le TDAH de l'adulte. Cependant, il y a quand même un usage hors AMM, donc il y a des pratiques, et il y a quand même le MEDIKINET et le CONCERTA qui sont du méthylphénidate aussi et que l'on peut conserver chez l'adulte à condition que cela ait été débuté avant l'âge de 18 ans. Je ne suis donc pas complètement certaine que l'on puisse parler d'une absence de comparateur cliniquement pertinent.

Voilà ce que j'avais à dire sur ce dossier.

**Pierre Cochat, le Président.**- Merci beaucoup. Monsieur Raynaud ?

**Jean-Philippe Raynaud.**- Merci de votre sollicitation. Je suis complètement d'accord avec tout ce que vient de dire Marie Tournier. Je commence par les conclusions. Je ne vois pas d'obstacle.

Étant psychiatre de l'enfant et de l'adolescent, j'y vois aussi énormément d'avantages pour nos patients, parce que vous savez qu'un des plus grands risques pour nos jeunes patients, au moment de ce que l'on appelle la transition de l'adolescence à l'âge adulte, est la rupture et la discontinuité de soins. Je voulais beaucoup insister sur le fait que ce type d'indication devrait quand même faciliter, et j'ai envie de dire légaliser et normaliser par rapport aux prescriptions hors AMM, des passages de relai et une continuité de la prise en charge.

Je voudrais insister sur le fait que nous suivons beaucoup d'enfants et d'adolescents avec un TDAH bien diagnostiqué, bien évalué et correctement suivi, c'est-à-dire pas uniquement avec des médicaments. À l'âge adulte, les risques évolutifs de comorbidité, de surmorbidity et de complications, sont à mon avis très importants. Le risque de mésusage ou d'abus n'est aussi, beaucoup plus que dans l'enfance et l'adolescence. Je ne sais pas si cela suffira, mais le fait que dans la nouvelle extension d'indication il soit indiqué qu'il faut qu'il y ait un suivi et une approche multidimensionnelle pourrait aider. Je ne me fais pas trop d'illusion sur les moyens actuels de la psychiatrie, d'adulte comme d'enfant, pour arriver à suivre réellement ces personnes, en libéral comme en service public.

Je voulais aussi insister sur le fait que ces traitements médicamenteux nous servent beaucoup de levier. Ici, je travaille avec les neurologues d'adulte, l'écuyer de Jérémie Pariente qui a monté une consultation conjointe psychiatres et neurologues d'enfant et d'adulte autour du TDAH et de cette transition, et on constate qu'il y a un certain nombre de jeunes qui n'ont pas été dépistés ou qui l'ont été mais qui n'ont pas été correctement pris en charge et qui à l'âge adulte, voire à l'âge adulte bien avancé, présentent quand même des problématiques extrêmement péjoratives telles que des troubles de la personnalité, une discontinuité dans leur vie sociale et dans leur vie familiale, des comportements de rupture, des pathologies des liens, etc.

J'y suis très favorable sur un plan clinique à condition, mais cela ne dépend pas de vous ni de l'extension, qu'il soit bien entendu que le médicament ne suffit pas et qu'il ne peut pas être prescrit isolément.

Je voulais aussi insister sur un point. C'est de la clinique, et je me réfère à mon expérience clinique. Il existe effectivement, chez les enfants et les adolescents, des effets indésirables différents selon les présentations galéniques. J'ai des patients auxquels je ne peux absolument pas proposer de switcher sur du MEDIKINET ou sur une autre présentation, puisqu'ils ont immédiatement des effets indésirables. Je ne sais pas quelle est la part psychique de ces effets secondaires, même si je devrais le savoir, mais c'est assez répétitif. Ce sont des choses assez banales comme des maux de tête ou de ventre, des faims douloureuses, etc. Je n'ai pas l'expérience à l'âge adulte, encore que, mais je pense qu'à l'âge adulte ce serait pareil. J'y verrais des bénéfices pour les patients. J'y verrais des bénéfices pour la continuité des soins et pour le pronostic.

Les études qui ont été présentées dans le dossier me semblent globalement aller dans ce sens, même s'il y a un certain nombre de réserves que Marie Tournier a déjà clairement énoncées.

Je voulais évoquer un dernier point. Je l'ai mis dans mon texte. Je ne suis pas très favorable aux centres experts, aux centres référents. Je pense qu'il faudrait que ces pratiques de suivi, d'accompagnement et d'évaluation se développent beaucoup plus en psychiatrie adulte dans

les dispositifs classiques. Les CPTS et les CMP pourraient à mon avis être tout à fait des relais. Cela ne demanderait pas un effort énorme de se mettre à jour sur ces questions. Je ne sais pas comment c'est ailleurs, mais chez nous, c'est loin d'être le cas sur le territoire.

Voilà.

**Pierre Cochat, le Président.**- Merci beaucoup à tous les deux. Nous allons écouter les propos de l'association de patients.

**Catherine Simonin, membre de la CT.**- Bonjour. Je représente ici les usagers du système de santé. Je vais vous présenter une contribution de l'association HyperSupers TDAH France, qui est à Paris. Ils ont 2 130 adhérents. C'est une association agréée du système de santé.

S'agissant de la méthodologie, ils ont envoyé un questionnaire à leurs adhérents et ils ont obtenu exactement 235 réponses, dont 203 personnes concernées par la maladie, et des adultes pour 86,4 %. Les autres répondants sont des parents, des conjoints, un peu de pharmaciens et des médecins.

Concernant l'impact de la maladie, c'est évidemment une maladie dont les symptômes ont des conséquences sur le quotidien, avec une qualité de vie des patients altérée, d'abord par le biais de symptômes directs, mais aussi avec ses conséquences indirectes et ses comorbidités incluant l'anxiété et les troubles de l'humeur. Le fardeau de la maladie impacte directement les patients et les familles. Il y a un nuage de mots qui est présenté sur une contribution très complète, avec « anxiété », « impulsivité », « inattention », « difficultés de concentration », « distraction ». C'est donc un impact sur la vie quotidienne de ces patients.

Ensuite, les symptômes ont évidemment un impact sur le travail, avec des difficultés au quotidien.

Il y a ensuite l'impact social et relationnel. Il y a un impact sur le travail de ces personnes, avec des difficultés à la concentration et des distractions. Il faut des aides à la tâche, permettre une organisation. Il y a une quasi-incapacité à effectuer, même de façon ponctuelle, les tâches perçues comme rébarbatives. Parfois, ces symptômes sont comblés par un proche aidant. Il y a donc des difficultés dans la vie quotidienne.

Ensuite, les patients interrogés rapportent presque tous l'impact de la TDAH sur un équilibre familial, avec des relations avec les parents et les frères et sœurs qui sont altérées, souvent conflictuelles, et une incompréhension très fréquente vis-à-vis du handicap qui conduit à des jugements ad personam. Le conjoint s'épuise à compenser et il y a des conflits au niveau familial. Il y a de la fatigue, du stress, de la dépression et des difficultés dans la vie quotidienne et dans le cercle familial.

Concernant l'expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées, on reprend toutes les thérapeutiques. Vous regarderez, il y a un tableau très complet avec le pourcentage des thérapeutiques avec notamment les thérapeutiques comportementales et cognitives, la méditation de pleine conscience, les neuro-feedbacks, le coaching, la relaxation et la sophrologie, qui font partie des thérapeutiques complémentaires utilisées pour améliorer la vie de ces patients.

Il y a ensuite les avantages sur l'expérience avec le médicament évalué. « La RITALINE est le médicament le plus testé par nos répondants et évalué de la manière la plus positive. La seule chose que l'on peut conclure avec certitude de cette première évaluation, c'est donc que nous pouvons affirmer qu'un grand nombre de personnes interrogées ont eu une bonne expérience avec la RITALINE LP. »

Les patients sont satisfaits et rapportent une forte amélioration de leurs performances au travail, une plus grande facilité de fonctionnement cognitif et, au quotidien, comme un brouillard mental qui se lèverait, une meilleure attention et plus de facilité à se concentrer longtemps sur une tâche, avec un impact positif de ce fonctionnement amélioré sur la vie quotidienne, des relations sociales apaisées, une estime de soi améliorée. Il y a beaucoup de témoignages des effets positifs du traitement.

Les patients insatisfaits, par contre, rapportent une difficulté à financer leur traitement. « Nous espérons que la présente démarche de la HAS améliorera ce point. » Il y a des effets secondaires gênants : des migraines, des maux de tête, des troubles du sommeil, des nausées ou maux de ventre en début de traitement, de la sécheresse buccale, de l'anxiété, et une fréquence cardiaque plus élevée. Beaucoup de ces effets secondaires sont mentionnés comme étant manifestés lors de la mise en place du traitement ou avec un effet rebond lors de la fin du traitement, qui est parfois moins présent sous les formes de méthylphénidate à libération plus lente, comme le QUASYM et le CONCERTA.

J'en ai terminé pour cette contribution de patients. Vous est également rapporté une étude avec un PowerPoint que je vous laisse lire. C'est une contribution très complète qui valide l'aspect clinique qui nous a été présenté par l'expert. Je vous remercie.

**Pierre Cochat, le Président.** - Merci beaucoup. Il y a pas mal de questions. François Gueyffier ?

**François Gueyffier, membre de la CT.** - Merci pour ces rapports importants. La RITALINE est certainement un médicament efficace qui apporte une amélioration des symptômes, avec un problème du trajet de la maladie en général, et des interrogations notamment sur les possibilités de dépendance et d'addiction.

Je pense que c'est un médicament dont l'intérêt en aigu ou en moyen terme est évidemment assez illustré. Par contre, comment arriver à ce que les risques inhérents à ce traitement au long cours de dépendance ou d'addiction éventuelle, soient au moins connus ? En tant que psychiatre, j'imagine que vous vous posez des questions sur les antidépresseurs qui sont très prescrits au long cours, avec un mésusage majeur, avec probablement des dépendances mal connues et mal documentées. Comment ne pas arriver à ce type de mésusage au long cours dans le domaine de la RITALINE ? Est-ce que c'est quelque chose que vous ne craignez pas et qu'il ne faut pas craindre parce que cela vous paraît négligeable, ce qui pour moi n'est pas le cas ?

**Jean-Philippe Raynaud.** - Voulez-vous répondre, Marie ?

**Marie Tournier.** - Je peux répondre. Je ne sais pas trop ce que vous appelez dépendance. Si ce sont des troubles de l'usage, il n'y a pas de trouble de l'usage de la plupart des antidépresseurs, fort heureusement, et les antidépresseurs sont prescrits au très long cours.

Pour la RITALINE, évidemment c'est une question qui a été posée, d'autant plus que l'on prescrivait ce médicament à des enfants et il a été craint un phénomène de sensibilisation. C'est-à-dire que les enfants auxquels on prescrivait des amphétamines pourraient développer une propension plus importante pour les troubles de l'usage. Ce n'est pas du tout le cas. Cela a été très étudié. Il y a eu beaucoup de cohortes quand on a commencé à prescrire de la RITALINE aux enfants et au contraire, le devenir naturel et spontané du TDAH, c'est que les enfants non traités développent des troubles de l'usage, alors que la prescription de RITALINE chez ces enfants les protège.

La RITALINE est une amphétamine, mais c'est une amphétamine qui a une pharmacocinétique particulière qui fait qu'il n'y a pas de dépendance chez les gens traités pour le TDAH, puisqu'au contraire, cela le calme.

En revanche, ce traitement peut avoir un effet différent chez des gens qui n'ont pas de TDAH, et il y a donc un détournement d'usage. C'est un médicament qui est détourné et que l'on peut trouver sur le marché noir. C'est pour cela qu'il est prescrit sur ordonnance sécurisée, que l'on doit marquer la pharmacie sur l'ordonnance et qu'il y a quand même un certain nombre de précautions qui sont prises. Le risque n'est donc pas que ces personnes traitées à bon escient par RITALINE développent un trouble de l'usage. Le risque est plutôt que ce médicament soit détourné et qu'il alimente le marché noir, mais a priori, le fait que ce soit prescrit sur ordonnance sécurisée limite cela.

Évidemment, cela existe. Cela existe plus aux États-Unis où la prescription est très libre, et où même les infirmiers peuvent prescrire de la RITALINE. Là, il y a un détournement d'usage de la RITALINE qui est très important notamment dans le milieu étudiant. En France, je ne suis pas sûre que nous ayons tant de signaux que cela sur ce point.

**Pierre Cochat, le Président.**- Nous n'avons pas l'information, je pense.

**Jean-Philippe Raynaud.**- Pour expliquer très grossièrement pourquoi le méthylphénidate — bien conduit et pas seul — limite les dérives vers les addictions pour les enfants et les adolescents, c'est que l'un des facteurs sur lesquels il agit bien est l'impulsivité. Or, c'est l'impulsivité qui est souvent à l'origine, pour les adolescents, d'un recours à des produits extérieurs comme l'alcool, le cannabis, la cocaïne, pour justement s'automédiquer et s'autoapaiser.

Le deuxième point que je voulais souligner, notamment par rapport à ce qui a été dit par les associations de parents, c'est qu'il faut faire attention. Contrairement à ce qui a été dit, les mesures thérapeutiques qui ont été citées, les TCC, etc., ne sont pas des mesures complémentaires du médicament. C'est l'inverse. C'est le médicament qui doit être une mesure adjuvante complémentaire des prises en charge relationnelles.

C'est vrai qu'à l'âge adulte le risque est peut-être plus important, parce que c'est moins maîtrisé, les parents sont moins derrière et du coup, il faut vraiment insister là-dessus. C'est pour cela que j'ai proposé que l'on modifie ce qui a été dit. Il faut vraiment insister sur le fait que cela ne doit s'envisager que dans une prise en charge globale. C'est très important. C'est un levier, ce n'est pas le traitement principal, normalement. Nous apprenons aux enfants et aux adolescents, grâce à ce levier, à s'autoréguler, à réguler leur impulsivité, à analyser le

risque qu'ils courent quand on leur propose des produits ou quand ils passent beaucoup de temps sur les écrans, etc.

Je constate que cela, plus les groupes d'éducation thérapeutique comme Barkley pour les parents, cela fonctionne et ces enfants sont plutôt mieux armés que la moyenne, à un moment donné, par rapport à tout cela.

**Pierre Cochat, le Président.**- François Lacoïn ?

**François Lacoïn, membre de la CT.**- Merci. Je trouve cela très intéressant. J'ai plusieurs remarques et questions. Je comprends très bien que pour les enfants, dans le passage de l'adolescence à l'âge adulte, on a besoin du produit. Ceci étant dit, je trouve que cette période de transition n'est pas très simple. Elle est extrêmement difficile et je trouve que poursuivre la prise en charge globale à cette période-là, c'est extrêmement compliqué sur le terrain. Je pense qu'il y a beaucoup d'adolescents ou de jeunes adultes pour lesquels il y a un risque de poursuivre le médicament sans tout ce qui va à côté. C'est un premier point.

J'ai une question qui est plus difficile, en tant que généraliste, sur l'initiation chez l'adulte. Autant, chez l'enfant, je trouve que nous, généralistes, évoquons souvent le diagnostic et nous avons un certain nombre de critères pour l'évoquer qui sont relativement faciles, autant, je trouve que chez l'adulte il me paraît beaucoup plus difficile d'évoquer ce diagnostic. C'est associé à des pathologies psychiatriques associées fréquentes, ce qui fait que faire la part des choses me paraît assez compliqué.

Les pédopsychiatres sont formés à ce travail collaboratif, mais s'agissant des psychiatres, il me paraît beaucoup plus difficile pour les patients de trouver des psychiatres ad hoc et des psychiatres qui vont prendre en charge de façon globale ces patients adultes. Je pense que chez l'adulte, il y a un gros risque qu'il n'y ait pas de prise en charge globale et qu'il y ait une prescription isolée. À mon avis, le risque de mésusage chez l'adulte est relativement important, d'autant plus que l'on va avoir des pathologies intriquées.

Dernier point, je me pose la question de la transposabilité des études qui ont été faites. Je ne sais pas comment a été fait le recrutement de ces patients dans les études que nous avons, mais cela a été fait probablement dans des services spécialisés, avec des psychiatres qui sont spécialisés pour l'adulte dans le TDAH, ce qui ne va pas être le cas dans la réalité. La transposabilité dans la vraie vie du bénéfice et du risque de la prescription, par rapport à ces études, ne me paraît pas évidente du tout.

**Jean-Philippe Raynaud.**- Je suis d'accord avec tout ce que vous dites, mais j'apporterais juste une petite nuance. Ce que je vais dire va vous sembler peut-être un peu spécial, mais au moins il y a le renouvellement, surtout que c'est une prescription qui est limitée dans le temps. Le renouvellement permet au médecin traitant, ou dans le meilleur des cas au spécialiste quand il y a une équipe spécialisée, de revoir régulièrement ces jeunes. Je n'ai pas tellement cette expérience, mais je dois avouer que je continue parfois à suivre certains de mes patients à l'âge adulte, par défaut, par manque de relai en adulte. Ils ont des habitudes, et c'est sûr qu'ils sont spéciaux, mais ce renouvellement peut permettre de ne pas perdre le fil et le contact et de réintroduire au cas par cas, parce qu'il y a des problèmes dans le travail et tout ce qui a été dit par l'association HyperSupers. Cela peut être des leviers quand même.

Il y a une autre complexité par rapport à ce que vous avez dit concernant la primoprescription à l'âge adulte. Je ne sais pas ce qu'en pense Marie mais très souvent, ils ont eu un tas de trucs, un tas de médicaments qui ont été essayés, un tas de méthodes. Nos collègues qui ont monté la consultation spécialisée ici nous disent que c'est très compliqué et avec des remaniements, la symptomatologie n'est plus du tout la même que celle que nous connaissons dans l'enfance et à l'adolescence. C'est très complexe.

**Marie Tournier.**- Il y a effectivement ces cas-là où il y a des comorbidités et quelques fois, ces comorbidités contre-indiquent totalement la RITALINE, comme les troubles bipolaires, ce qui est assez fréquent chez les cas adultes. Moi, j'ai quand même quelques cas de personnes qui se sont autodiagnostiqués parce que leur enfant a été diagnostiqué, et qui ont mené leur vie bon an mal an mais cela a été difficile et ils ont probablement sous-fonctionné. J'ai aussi quelques étudiants. C'est-à-dire qu'ils ont tenu toute leur scolarité jusqu'au Bac et ce n'était pas très compliqué, mais quand ils arrivent à l'université cela ne passe plus.

Il n'y en a pas beaucoup, parce qu'il faut quand même qu'ils aient réussi à la scolarité et qu'ils n'aient pas fonctionné trop mal, mais j'ai un étudiant en médecine qui m'a dit qu'il avait passé toute sa scolarité en se concentrant à peu près cinq minutes par heure. Il est très intelligent, sauf qu'en première année de médecine, ce n'est pas passé. Pour lui, je reconnais que j'ai initié la RITALINE après 18 ans, et là c'est une forme tout à fait pure.

**Jean-Philippe Raynaud.**- Puis-je dire un mot là-dessus ? D'abord, nous faisons la même chose, nous avons des papas d'enfants que nous suivons ou d'adolescents que nous suivons et qui finissent par nous dire « vous ne croyez pas qu'il m'arrive un peu la même chose ? ». Ils sont privilégiés et à ce moment-là on les accompagne vers les consultations adéquates.

Je voulais aussi dire, concernant l'autodiagnostic, qu'il y a aujourd'hui des sites qui permettent aux jeunes adultes de s'autodiagnostiquer. Ces sites — et cela a été démontré notamment par Véronique Gaillac qui travaillait sur ces questions il y a quelques années à Paris — sont très souvent liés à l'industrie. Je ne sais pas comment c'est possible, mais il faudrait avoir une attention particulière parce que bien entendu, ces jeunes gens arrivent avec des tests déjà remplis en disant « je me suis autodiagnostiqué, donnez-moi tel ou tel médicament ». Là, à mon avis, il y a un risque de dérives et le nombre sera bien supérieur à ce qui est annoncé dans les études.

Les médecins de notre service de médecine préventive pour les étudiants, ici, sont très inquiets. Ces choses se sont un peu calmées avec le Covid, mais ils étaient très inquiets, ces deux ou trois dernières années, du nombre important de demandes de mesures d'adaptation et éventuellement d'orientation pour des traitements de la part d'étudiants qu'ils reçoivent. Ils disent qu'il y a une inflation très importante. C'est peut-être aussi l'amélioration de l'information et du dépistage.

**Pierre Cochat, le Président.**- Valérie Garnier ?

**Valérie Garnier, membre de la CT.**- Finalement il y a des choses qui ont été dites depuis, et justement je m'interrogeais. J'ai vu ces cas d'adultes qui réalisaient finalement a posteriori, parce que la pathologie était diagnostiquée chez leur enfant, que c'était de cela qu'ils

souffraient, avec des médicaments qui n'avaient pas l'AMM en initiation de traitement. J'ai eu la réponse qu'il y avait ces cas-là et que ce n'était pas une nouveauté.

D'autre part, la prescription est très sécurisée, je le confirme aussi. La prescription est effectivement sécurisée, parce qu'il n'y a pas de possibilité de nomadisme et les prescriptions ne sont pas renouvelables puisque c'est un stupéfiant. Chaque mois, le patient revoit un professionnel de santé, un médecin.

J'ai une question aux experts. Dans le dossier, dans les facteurs d'exclusion, il y avait des patients qui suivent une thérapie comportementale ou psychologique dans le cadre d'une prise en charge du TDAH. Je n'ai pas compris pourquoi ces patients avaient été exclus de l'étude.

**Marie Tournier.-** Je ne les ai pas sous les yeux, mais je crois qu'il ne fallait pas qu'ils en suivent une au moment de l'étude. Ils pouvaient en avoir suivi une avant, mais pas au moment de l'étude. Il fallait qu'ils aient arrêté depuis au moins 1 mois ou 3 mois, il me semble, parce qu'il y avait plusieurs facteurs d'exclusion. Je suppose que c'est pour qu'il n'y ait pas de confusion sur l'attribution de l'efficacité au médicament ou à une autre stratégie de traitement efficace. Maintenant, c'est vrai qu'ils auraient pu tenir compte dans l'analyse des résultats, de manière statistique, du fait que les patients suivaient un autre traitement à côté.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** C'était les patients suivant une thérapie comportementale ou psychologique dans le cadre d'une prise en charge de TDAH et ceux qui avaient initié une thérapie pour un motif autre que le TDAH au cours des 3 mois précédant la visite de sélection.

**Pierre Cochat, le Président.-** Catherine Simonin ?

**Catherine Simonin, membre de la CT.-** Dans la contribution de patients qui relate l'expérience patients, les TCC comme la méditation de pleine conscience sont considérés comme des traitements au même titre que les traitements médicamenteux. Ce n'est pas considéré comme étant du complémentaire du tout. Je voulais vous le préciser, parce que j'ai dû mal m'exprimer quand je l'ai restitué. Je voulais bien préciser ce point. Effectivement, si ces thérapies améliorent le patient, ne pas passer à un traitement médicamenteux me semble tout à fait pertinent.

**Jean-Philippe Raynaud.-** D'autant qu'avec l'évolution de la situation sur le remboursement des psychologues, même si cela soulève des contestations, il y aura un accès certainement facilité à un certain nombre de thérapies, je pense.

**Pierre Cochat, le Président.-** Julien ?

**Julien Peron, membre de la CT.-** J'ai une question concernant les scores utilisés, qui ont l'air bien validés, puisqu'ils sont labélisés DSM. Ma question vise à comprendre ce que cela représente. La différence moyenne, notamment sur le score ADHD, est de 6 ou 7 dans la première période de l'étude. En gros, qu'est-ce que cela représente ? Est-ce un effet on/off ? Est-ce qu'une différence de 6 ou 7, qui est la moyenne, est majeure sur le fonctionnement des patients ou est-ce marginal, sur ce type d'échelle ?

**Jean-Philippe Raynaud.-** As-tu une idée là-dessus, Marie ?

**Marie Tournier.-** Non. Quand je vois la différence entre les deux groupes, je pense que c'est pertinent. Maintenant, je ne les utilise pas couramment dans le suivi des patients.

**Jean-Philippe Raynaud.-** Dans le suivi des patients, on couple les échelles avec leur vécu et le vécu de l'environnement. Nous faisons aussi passer des échelles en milieu scolaire aux enseignants ou aux éducateurs lorsqu'il y en a. Je ne saurais pas vous répondre. Cela me semble pertinent, mais je n'ai pas d'élément de preuve.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Savez-vous sur combien est l'échelle ADHD ?

**Marie Tournier.-** Elle est sur 54. La moyenne des scores à l'issue est d'environ 15 dans les groupes traitement actif et 9 dans le groupe placebo. Cela me paraît vraiment correct. J'ai déjà vu moins bien. Après, je ne saurais pas vous dire à quoi cela correspond dans la vraie vie et c'est là où je suis en difficulté, en fait.

**Jean-Philippe Raynaud.-** Ce n'est pas le sujet, mais ce qui manque beaucoup dans le TDAH, et nous voudrions lancer cela avec nos collègues pharmacologues, ce sont des études qualitatives sur le ressenti des patients lorsqu'ils prennent le médicament. Il faut le prendre tous les jours, quand même. Qu'est-ce que cela leur fait ? Quel est leur ressenti ? Cela a été un peu évoqué dans l'étude de HyperSupers avec parfois des sensations d'accélération du rythme cardiaque, etc. Les enfants nous disent souvent « j'ai l'impression que ce n'est pas moi », ce genre de choses. Nous incluons cela dans l'évaluation du bénéfice et du risque. Si l'enfant est amélioré fonctionnellement mais a un vécu un peu trop difficile du traitement, nous trouvons des alternatives.

**Pierre Cochat, le Président.-** Hugues Blondon ?

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Je voulais savoir si l'on pouvait arrêter le traitement, ou pour être plus précis, si l'on avait des critères d'arrêt du traitement.

**Jean-Philippe Raynaud.-** Nous faisons des fenêtres thérapeutiques régulières. C'est d'ailleurs recommandé pour les enfants. La deuxième situation, c'est que les enfants et surtout les adolescents demandent à arrêter. Parfois ils considèrent qu'ils ont suffisamment progressé et qu'ils ont mis en place suffisamment de stratégies d'adaptation que nous leur apprenons, dans les ateliers et les thérapies, et qu'après tout on ne lave pas plus blanc que blanc. Ils finissent par se rendre compte aussi qu'ils ne sont pas non plus obligés de devenir des gens hyper concentrés, hyper calmes et hyper performants, mais qu'ils peuvent être tout à fait originaux et particuliers.

Nous faisons des essais. Nous contractualisons des essais. Nous avons la chance que nous n'ont pas les adultes d'avoir les vacances scolaires. Pendant les vacances scolaires, on fait des arrêts, des non-reprises, des reprises. C'est contractualisé avec les parents et avec le patient, en sachant qu'en France, il y a plutôt une dominante à ne pas vouloir, puisque les parents sont plutôt encore demandeurs de ne pas trop pousser. Ils ne poussent pas trop à la consommation par rapport à d'autres pays, où il faut dire qu'il n'y a pas trop d'alternatives de thérapies et de prises en charge alternatives ou de prises en charge éducative.

Chez l'adulte, je ne sais pas comment on fait mais je pense que de temps en temps, les adultes doivent arrêter. Il m'est même arrivé que des enfants me disent « cela fait quinze jours que j'ai arrêté et personne ne s'en est aperçu ». La question est quand même de savoir où sont passées les quinze ou dix gélules, mais on fait une enquête.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Ma question était qu'en fait a priori c'est un correcteur, mais pas quelque chose qui apporte une modification en profondeur de la maladie. A priori, c'est donc un traitement qui doit être poursuivi au très long cours. Est-ce que je me trompe ?

**Jean-Philippe Raynaud.-** Pas forcément. Quand je parlais de levier tout à l'heure, il y a des études qui montrent par exemple que TCC + médicament marche mieux que TTC seul, ou que médicament seul. Je prends l'image d'une bouée, d'une planche pour apprendre à nager. Tu ne vas peut-être pas devenir un champion de natation, mais une fois que tu te débrouilles bien pour nager, on peut enlever la planche.

Il y a des patients qui sont extrêmement attachés au médicament et d'autres qui n'ont qu'une obsession, c'est de s'en passer. C'est très variable. Le médicament n'est pas curatif en soi, mais il est levier et facilitateur pour les activités psychoéducatives, la psychomotricité et toutes ces prises en charge que l'on met en place comme les habiletés sociales, la confiance en soi, etc. Une fois qu'un certain niveau est atteint dans ces domaines, avec certains patients on va conclure qu'il faut s'en contenter et qu'ils garderont certaines particularités. Il y a des hommes politiques très connus qui ont ces particularités, et cela n'a jamais choqué personne.

**Marie Tournier.-** Il y a quand même des apprentissages qu'il faut favoriser. Après, parfois, le mode de vie des gens fait qu'ils peuvent se passer des médicaments.

**Jean-Philippe Raynaud.-** Tu as la même expérience que moi, Marie. Très souvent, les gens s'adaptent d'eux-mêmes. Ils se choisissent des métiers et des modalités relationnelles qui ne sont peut-être pas classiques, mais qui sont compatibles avec leur spécificité, leur particularité.

**Pierre Cochat, le Président.-** Merci beaucoup. Je suis désolé, François, le temps est écoulé, nous avons déjà un peu de retard. Merci à tous les deux, nous allons vous demander de vous déconnecter pour que nous puissions discuter et voter.

*(Marie Tournier et Jean-Philippe Raynaud quittent la séance.)*

**Pierre Cochat, le Président.-** Je suis désolé, François. Tu peux faire ton commentaire maintenant.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** La communauté d'utilisateurs est visiblement très heureuse d'avoir cet outil, peut-être avec un regard qui manque un peu de distanciation, et notamment sur les effets indésirables à long terme et notamment les problèmes d'addiction ou d'être dépendant et de ne pas pouvoir se passer du médicament, ce qui n'est pas forcément une mauvaise chose s'il n'y a que des avantages et aucun inconvénient.

Le problème, c'est que les inconvénients n'ont jamais été bien documentés. Je pense que c'est un problème sur lequel certains mettent le doigt de façon un peu lourde pour les antidépresseurs mais la réponse était très claire, pour la psychiatre il n'y avait pas de problème

avec les antidépresseurs, alors que le bénéfice est beaucoup plus modeste pour les antidépresseurs avec des questions sur la dépendance au long cours et le nombre de gens qui prennent des antidépresseurs toute leur vie alors que normalement c'est pour 6 mois ou 1 an et ils devaient s'arrêter, mais en fait ils sont dépendants.

Il y a je pense, de la part des spécialistes, une forme de négligence par rapport à la problématique rapport bénéfice/risque au long terme et je ne sais pas comment on peut documenter et imposer que ce soit bien documenté. Il y a des études de cohorte et je pense qu'un des points les plus intéressants serait de faire des études d'interruption, en lien avec une suggestion d'Hugues. Ce sont des études qui sont exceptionnellement faites et sur lesquelles la CT pourrait se positionner de façon beaucoup plus fréquente, je pense dans les demandes d'études post-inscription.

**Pierre Cochat, le Président.**- Je pense qu'il faut absolument que ce soit suivi. Il y a un point dont nous n'avons pas parlé, et puisque tu es là, François, je pose la question. C'est qu'il est mentionné des effets cardiaques à long terme, et notamment des altérations ECG. Est-ce que ce sont juste des altérations ECG ? Faut-il s'en soucier davantage ? Personne n'en a parlé donc je ne veux pas hypertrophier ce point.

**François Gueyffier, membre de la CT.**- Je ne sais pas. Je pense que ce n'est pas quelque chose d'anodin. Je n'ai jamais été saisi comme cardiologue là-dessus, mais c'est un peu comme les effets secondaires des antipsychotiques cardiaques, où l'on accuse de mort subite, alors que cela n'a jamais été vraiment documenté sauf par des équipes à Lyon. C'est le genre de choses où, quand tu fais attention, a priori cela ne pose pas de problème dans une surveillance raisonnable et attentive. Maintenant, quel est l'impact de cela dans le rapport bénéfice/risque ? Je n'ai pas d'idée, je ne peux pas le dire. Il faut faire attention. Les amphétamines ne sont pas des médicaments anodins sur le plan cardiaque.

**Pierre Cochat, le Président.**- Michel ?

**Michel Clanet, le Vice-Président.**- Sur ce sujet, cela va probablement avoir un impact plus important chez l'adulte.

**Pierre Cochat, le Président.**- Les 16 %, c'est chez l'adulte.

**Michel Clanet, le Vice-Président.**- Il n'y a pas de pharmacovigilance actuellement sur le sujet ? C'est un point qui me paraît important et qu'il va certainement falloir que nous soulignons. Il doit y avoir des données en pharmacovigilance, surtout si c'est utilisé larga manu aux États-Unis.

**Pierre Cochat, le Président.**- Je suis d'accord. Je propose que nous passions au vote. Le Bureau soulignait le mésusage important, plus de 4 000 patients adultes en 2014 d'après le rapport de l'ANSM, et il y a peut-être le fait que l'effet s'estompe avec le temps, c'est possible, mais à mon avis ce n'est pas un argument suffisant pour impacter notre évaluation. Nous proposons un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. C'est notre proposition. Nous pouvons voter.

**Julien Peron, membre de la CT.**- La revendication du laboratoire était d'une ASMR IV ?

**Pierre Cochat, le Président.**- C'est cela, dans la stratégie aussi, et ils ne demandaient pas d'ISP.

**Michel Clanet, le Vice-Président.**- Il nous a bien souligné que c'était un élément du traitement dans le cadre d'une prise en charge globale.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.**- Nous avons 15 voix pour un SMR important, 5 voix pour un SMR modéré. Concernant l'ASMR, nous avons 16 voix pour une ASMR V dans la stratégie et 4 voix pour une ASMR IV. C'est donc un SMR important et une ASMR V dans la stratégie.

**Pierre Cochat, le Président.**- Merci beaucoup.

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.**- L'adoptons-nous sur table ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Nous proposons de l'adopter la prochaine fois.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire