

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Étude comparative entre la Rilatine et le Concerta dans la prise en charge thérapeutique des troubles de l'attention avec ou sans hyperactivités

Bouhsen, Sofian

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Etude comparative entre la Rilatine et le Concerta dans la prise en charge thérapeutique des troubles de l'attention avec ou sans Hyperactivité.

Université de Namur

Auteur: Sofian Bouhsen

Promoteur(s): Flora Musuamba Tshinanu

Année académique 2021-2022

Intitulé du master et de la finalité : Master en sciences Pharmaceutiques en gestion de l'officine

Table des matières

Remerciements	4
Introduction :	5
Contexte théorique	6
Médicament de référence, générique et hybride	6
Chapitre 1 : Les troubles de l'attention et de l'hyperactivité	8
1.1 Définition	8
1.2 Étiologie	8
1.3 Types	9
1.4 Physiopathologie	9
1.5 Manifestations cliniques	10
1.6 Traitements	11
- <i>Adaptation scolaire</i>	11
Chapitre 2 : RILATINE ® et CONCERTA®	11
2.1 : Méthylphénidate	11
2.1.1 : Structure chimique et composition du principe Actif	11
2.1.2 : Indication	12
2.1.3 : Mécanisme d'action	12
2.1.4 : Pharmacologie du méthylphénidate	13
2.1.5 : Précaution d'emploi avec le méthylphénidate	15
2.1.6 : Les contre-indications	17
2.1.7 : Intéraction médicamenteuse	17
2.1.8 : Les effets indésirables	18
2.2 : RILATINE ®	19
2.2.1 : Forme galénique	20
2.2.3 : Posologies	21

2.2.4 : Etudes cliniques	22
2.2.5 : Propriétés Pharmacologiques.....	23
2.2.6 : Contre-indication durant la prise de Rilatine®.....	24
2.2.7 : Précautions d'emploi.....	24
2.2.8 : Les interactions médicamenteuses	25
Les différentes interactions médicamenteuses ont été abordées au-dessus dans la partie concernant le méthylphénidate.	25
2.2.9 : Les effets indésirables de la Rilatine ®.....	25
2.2.10 : Prix	25
2.3 : LE CONCERTA®	26
2.3.2 : Composition.....	26
2.3.3 : Posologie	27
2.3.4 :Etude clinique	28
2.3.5 : Propriétés pharmacologiques.	30
2.3.5.1 :Pharmacodynamie	30
2.3.6 Contre-indication.....	33
2.3.7 Précaution à l'emploi.....	33
2.3.8 Interraction médicamenteuse	33
2.3.9 Les effets indésirables	33
2.3.10 Prix	34
Chapitre 3 : Comparaison des deux traitements.....	34
3.1 : la forme galénique	34
3.2 : Le dosage.....	35
3.3 : Les excipients	35
3.4 Posologies.....	35
3.5 Propriétés pharmacologiques.....	35
Bibliographie.....	41

Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ma promotrice de mémoire le professeur Musuamba Tshinanu. Je tiens à la remercier de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé dans l'élaboration de ce mémoire. Je lui adresse mes sincères remerciements.

Aux différents professeurs, intervenants et à toutes autres personnes qui par leur bienveillance, leurs conseils, leur expertise ont guidé mes recherches.

Je tiens particulièrement à remercier Monsieur Siriez pour la gentillesse et la bonté dont il a fait preuve envers moi et envers l'ensemble des étudiants en pharmacie durant l'ensemble de notre formation.

À mes très chers parents et à ma grand-mère, Caroline Druitte, Benyounes Bouhsen et Marie-Paule Mairiaux, qui m'ont soutenu durant l'entiereté de mon parcours universitaire cela même dans les moments difficiles.

Je tiens aussi à remercier mon frère Mehdi Bouhsen et tous mes amis qui ont été d'un soutien considérable durant ces années.

À toutes ces personnes, je présente mon respect, mes remerciements et ma gratitude.

Introduction :

Je vais à travers ce mémoire travailler sur un sujet qui me tient particulièrement à cœur, en effet depuis mes 7 ans, je suis diagnostiqué hyperactif avec des troubles de l'attention. Plus communément appeler TDA/H. Ces troubles ont été diagnostiqué suite à l'observation de mes différents professeurs sur mon manque de concentration durant les cours. Suite à cela, mes parents ont décidé de consulter une neuropédiatre afin qu'elle détermine les raison de ce manque d'attention. Suite à son diagnostic, une série de traitement me furent donnés à l'époque. J'ai oscillé entre rilatine ® et concerta ®.

Depuis tout petit je me suis toujours demandé les raisons pour lesquelles mon traitement changeait. C'est la raison pour laquelle je vais par le prisme de ce travail essayer de comprendre les raisons qui poussaient ma neuropédiatre à adapter mon traitement.

À travers ce mémoire, les différents points ci-dessous seront étudiés

- a) Chapitre 1 : TDAH
- b) Chapitre 2 : Rilatine® et Concerta®.
- c) Chapitre 3 : Comparaison des deux traitements
- d) Chapitre 4 : Conclusion

Le but de ce mémoire est de déterminer ce qui différencie ces deux traitements.

Contexte théorique

Médicament de référence, générique et hybride

Ce mémoire a pour objectif de comparer entre la rilatine ® et le concerta ® Ces deux traitements sont utilisés pour la prise en charge des troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants. Mais avant de rentrer plus en détail dans la comparaison de ces deux traitements, il est important d'expliquer la différence entre un traitement original, hybride et générique.

Médicament de référence : Se définit comme un produit innovateur de par sa formulation chimique et son indication thérapeutique. Ce dernier sera breveté, ce qui empêchera toute exploitation d'un autre fabricant. Le médicament devra recevoir une autorisation de mise sur le marché selon l'article 4 et l'article 5. Les entreprises devront introduire un dossier complet comprenant toutes les données toxicologiques, pharmacologiques, chimique et cliniques du traitement. (AFMPS,2022)

Médicament générique : Conformément à l'article 10(1), c'est une copie du médicament de référence qui doit avoir sous base d'un dossier abrégé (AFMPS,2022)

- Le même principe actif
- La même quantité de principe actif
- La même forme pharmaceutique
- Le fait que la bioéquivalence ait été prouvée par des études de biodisponibilités
- La composition en principes non actif et excipients peu être différente

Médicament hybride : conformément à l'article 10(3) le médicament hybride représente un médicament ne répondant pas strictement à la définition d'un médicament générique. En effet, on l'utilise dans les cas où la bioéquivalence n'a pas été démontrée par des études de biodisponibilité. Ou encore en cas de changement des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou des substances actives.

Les dossiers à introduire pour les firmes varient en fonction du fait que le traitement mis sur le marché soit un original ou un générique ou un hybride (European Medecin Agency,2018). Concernant les entreprises commercialisant le médicament original, il leur est demandé de

rendre un dossier complet contenant toutes les données toxicologiques, pharmacologiques et clinique du médicament. Pour la mise sur le marché d'un médicament générique, le dossier à rendre est abrégé. En effet, il est demandé à la firme de prouver la bioéquivalence du traitement générique avec le traitement original. Cela signifie que les compositions en principes actifs sont identiques, autant sur le qualitatif que sur le quantitatif. Le médicament générique devra avoir la même forme pharmaceutique et devra libérer la même quantité de principe actif (European Medicines Agency, 2018). On recense systématiquement les mêmes effets secondaires que ce soit pour les médicaments originaux ou génériques. L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament hybride repose sur les résultats obtenus des essais précliniques et cliniques appropriés déterminés en fonction de ces différences avec le traitement de référence. Attention plus il y a de différences avec le médicament de référence, plus l'industriel devra fournir des preuves de l'efficacité du traitement hybride. (L'article 10.3 de la directive 2001/83/CE(14))

Lorsqu'une entreprise reçoit un brevet pour un principe actif, seule cette entreprise est autorisée à commercialiser le médicament pendant 10 ans (Pharma.be, 2022) . Une fois ce délai dépassé, les autres entreprises seront en droit de commercialiser ce qu'on appelle un médicament générique. Ce dernier est donc un médicament contenant le même principe actif que le médicament de référence mais commercialisé par une autre firme (AFMPS, 2022) . Le médicament générique agit de la même façon que le médicament original.

Les firmes pharmaceutiques se doivent de répondre à certaines normes concernant la production du médicament. En effet, les différentes entreprises produisant des médicaments doivent assurer que ceux-ci soient de qualités, sûrs et efficaces.

Malgré la bioéquivalence entre les deux traitements, peut-on assurer que les deux soient identiques ? La réponse est non. En effet, les médicaments génériques peuvent contenir d'autres excipients par rapport à la forme pharmaceutique originale. Cette différence d'excipient peut influencer sur différents paramètres comme le goût du médicament, sa forme, ainsi que sa couleur. En fonction de la composition du médicament, il se peut que des patients ne puissent pas prendre une forme pharmaceutique due à une allergie à un excipient.

En principe, le passage d'un médicament original à générique et vice-versa n'est pas associé à une quelconque forme de danger si la bioéquivalence a été démontrée.

Chapitre 1 : Les troubles du déficit de l'attention avec ou sans l'hyperactivité (TDA/H)

1.1 Définition

Les TDA/H : troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Cette maladie était déjà connue au 19^{ème} siècle. En effet celle-ci a été décrite par Hoffman en Allemagne en 1845, et en 1897 en France par Bourneville. Ils décrivent tous les deux des cas d'instabilité motrice chez des enfants. Selon la cinquième réédition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (American Psychiatric Association et American Psychiatric Association 2013), cette maladie neuro-développementale est caractérisée par ces 3 points.

- Inattention
- Hyperactivité
- Impulsivité

1.2 Étiologie

Les causes de la maladie sont encore inconnues, cependant les données actuelles plaident pour un déséquilibre de dopamine et de noradrénaline au niveau de la partie préfrontale du cerveau. Le TDA/H serait en partie aussi expliqué par un facteur génétique. En effet, les études sur de vrais jumeaux ont permis d'estimer l'héritabilité du TDA/H à 76% (Laëtitia, 2014). Cependant le facteur génétique n'explique pas complètement l'apparition des TDA/H. Les troubles peuvent aussi être apparentés à d'autres facteurs comme une atteinte neurologique à bas âge, carence nutritionnelle durant la grossesse ou un traumatisme cranicocérébral endommageant la zone préfrontale du cerveau.

1.3 Types

Il existe 3 types différents de TDAH. (American Psychiatric Association et American Psychiatric Association 2013)

- 1) Le type inattentif
- 2) Le type hyperactif-impulsif
- 3) Le type mixte

Ces 3 types de TDA/H entraînent des difficultés au niveau scolaire, professionnel, et social.

1.4 Physiopathologie

Les mécanismes induisant les troubles ne sont pas encore élucidés, cependant une série de troubles au niveau neurologique peuvent expliquer la maladie (Ragué,2010).

- *Anomalies structurelles au niveau du cerveau*

Le cortex préfrontal, globus pallidus et caudate nucléus (zones responsables de la production de dopamine) sont relativement petits. Il en résulte des taux plus bas de dopamine chez les personnes TDA/H. Selon le National Institute of Mental Health, le cerveau des TDA/H serait 3 à 4% plus petit que ceux des personnes non malades.

- *Manque de vascularisation du putamen*
- *Anomalies endocriniennes*

Des taux anormaux de T3, T4 et TSH peuvent être observés chez les personnes atteintes de TDA/H.

- *Anomales du système sérotoninergique*

1.5 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques différentes selon le type de TDA/H évoqué. (American Psychiatric Association et American Psychiatric Association 2013)

Inattentif : au moins 6 des symptômes suivant doivent persister depuis au moins 6 mois

- Manque d'attention sur les détails/ erreurs d'inattention
- Incapacité de maintenir son attention
- Difficulté à être à l'écoute
- Incapacité à se plier aux tâches
- Manque d'organisation
- Évitement des tâches demandant un effort intellectuel
- Tendance à perdre les choses
- Distraction aisée
- Oublie vite les choses

Hyperactif-impulsif : au moins 6 des symptômes suivant doivent persister depuis 6 mois

- Agitation/secousse
- Abandon de sa chaise
- Courses/escalade inapproprié
- Difficulté d'avoir des activités calmes
- Manière de parler excessive
- Tendance à laisser échapper les réponses durant une conversation
- Incapacité d'attendre son tour
- Intrusif

Mixte : Reprennent les critères des inattentifs et des hyperactifs-impulsifs.

1.6 Traitements

Il n'existe pas de remède miracle qui va guérir le patient TDA/H. Cependant il existe une série de traitements ou de stratégies permettant d'obtenir une qualité de vie satisfaisante.

- *Adaptation scolaire*
- Interventions psychoéducatives
- Intervention cognitivo-comportementales
- Programme destiné aux parents
- Remédiation cognitive
- Neurofeedback
- Pharmacothérapie

C'est la partie pharmacothérapie qui est intéressante. Il existe une multitude de principes actifs utilisés dans les TDA/H comme Atomoxétine, Guanfacine, Lisdexamfétamine. Mais dans le cadre du mémoire nous allons nous concentrer sur le méthylphénidate .

Chapitre 2 : RILATINE[®] et CONCERTA[®]

2.1 : Méthylphénidate

La rilatine[®] et le concerta[®] possèdent le même principe actif, le méthylphénidate.

2.1.1 : Structure chimique et composition du principe actif

Le méthylphénidate est une amine sympathicomimétique. C'est un puissant psychostimulant qui fait partie de la famille des phénylpipéridines. Sa formule chimique est : C₁₄H₁₉NO₂

Sa masse molaire est de 233,3062 g/mol et son pka est de 8,77. . Le méthylphénidate est un mélange racémique composé des isomères d-méthylphénidate et l-méthylphénidate. L'isomère D est plus actif pharmacologiquement que l'isomère L. (Novartis,2021)

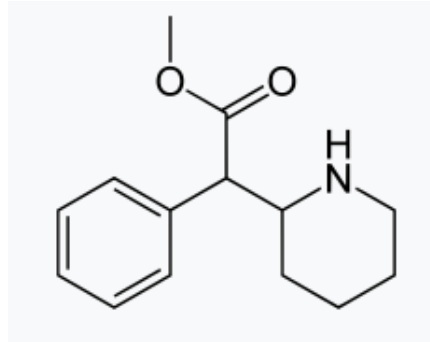


Figure 1. Formule structurelle du Méthylphénidate HCL.

Source. Wikipedia

2.1.2 : Indication

Le méthylphénidate est un principe actif utilisé pour la prise en charge thérapeutique de la narcolepsie ainsi que pour les troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité. Attention le méthylphénidate est un psychostimulant, l'instauration d'une médication devra être validée après diagnostic d'une équipe spécialisée .

2.1.3 : Mécanisme d'action

Le TDA/H est lié à un manque de contrôles des voies inhibitrices du système nerveux central. L'utilisation de psychostimulant va permettre d'augmenter le tonus de ces voies inhibitrices et ainsi diminuer le TDA/H.

Le mode d'action thérapeutique du méthylphénidate n'est pas connu. Les experts pensent que le méthylphénidate agit comme inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. En effet, le méthylphénidate viendrait bloquer les transporteurs de dopamine et de

noradrénaline. Ce qui entrainerait une augmentation de la concentration de ces deux neurotransmetteurs dans l'espace extra neural, et donc une durée d'action plus longue. Il existe un effet dose-dépendant sur la stimulation des récepteurs. En effet, plus la dose de psychostimulants augmente et plus l'efflux de noradrénaline (NE) et de dopamine (DA) augmente dans tout le cerveau. (Novartis,2021)

Cette augmentation peut entrainer des troubles cognitifs et des effets d'activation locomoteurs. Inversement, on peut observer une sélection de la neurotransmission de Ne et DA dans le cortex préfrontal (zone jouant un rôle important dans la psychologie du TDAH) en cas de faible dosage. Cette sélection lors de la transmission améliore l'efficacité clinique du médicament et prévient les effets secondaires. Les dosages plus faibles vont entrainer une réduction des mouvements et de l'impulsivité, et vont augmenter la fonction cognitive et notamment l'attention et la mémoire

2.1.4 : Pharmacologie du méthylphénidate

- Pharmacodynamie

Le méthylphénidate est un psychostimulant, c'est-à-dire qu'il va venir stimuler le système nerveux central. Cependant à l'heure actuelle, le mécanisme d'action du médicament dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité est encore inconnu. Une piste laisserait sous-entendre un blocage du recaptage de la norépinéphrine et dopamine au niveau du neurone présynaptique ainsi qu'une libération de ces monoamines au niveau de l'espace extraneuronal. (Novartis,2021).

- Pharmacocinétique

Absorption

Le méthylphénidate existe sous deux formes

- 1) Forme à libération immédiate (sous forme de comprimé pour la rilatine ®)

- 2) Forme à libération prolongée (gélule à libération prolongée pour la rilatine® et comprimé à libération prolongée pour le concerta®)

La forme à libération immédiate (gélule ou comprimé) sera absorbée rapidement, la concentration maximale (C_{max}) sera atteinte après 1 à 2 heures après l'absorption (Novartis,2021). Attention, il est important de préciser que les C_{max} sont variables d'un individu à l'autre. Cette forme galénique subira un effet de premier passage hépatique important.

La forme à libération modifiée est caractérisée en moyenne par deux phases de libération du principe actif. En effet, un premier pic sera observé après 1-2 heures, suivi d'une seconde augmentation au cours des heures qui suivent (Novartis,2021). Pour finir, une diminution progressive sera observée à la suite de ces deux phases. Les quantités de méthylphénidate absorbées via une administration unique quotidienne seront équivalentes à celles absorbées avec la formulation immédiate classique administrée deux fois par jour. L'aire sous la courbe temps-concentration et le pic de concentration plasmatique sont proportionnels à la dose (Novartis,2021). Pour les enfants, la biodisponibilité du méthylphénidate était 22±8% pour le d-méthylphénidate et de 5±3% pour l-méthylphénidate

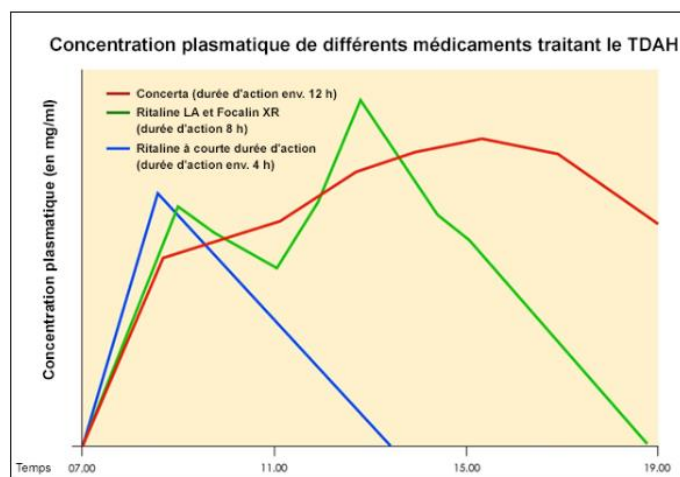


Image 1. Évolution de la concentration plasmatique du méthylphénidate en fonction du temps.

(LA=libération prolongé, XR= Extended release)

Source : Praticien addiction suisse, 2020

Distribution

La liaison du principe actif aux protéines plasmatiques est faible (10% à 33%). Le volume de distribution pour le d-méthylphénidate est de $2,65 \pm 1,11$ L/kg et $1,8 \pm 0,91$ L/kg pour le l-méthylphénidate (Novartis,2021).

Élimination

La biotransformation du méthylphénidate par la carboxylestérase (CES1A1) est rapide, et donnera l'acide α -phényl-2-pipéridine acétique. De petites quantités de métabolites hydroxylés seront retrouvées dans le plasma (hydroxyméthylphénidate et acide hydroxytalinique) (Novartis,2021).

La demi-vie du principe actif va changer en fonction de la forme du médicament. Lors d'une étude effectuée avec la rilatine à libération immédiate et prolongée chez des adultes, l'élimination du plasma était effectué avec une demi-vie moyenne de 3,5 heures(Novartis,2021). Concernant les enfants, la demi-vie moyenne est d'environ 2,5 heures(Novartis,2021).

La clairance systémique est de $0,40 \pm 0,12$ L/h/Kg pour le d-méthylphénidate et de $0,73 \pm 0,28$ L/h/Kg pour le l-méthylphénidate. Après administration orale, 78-97 % est éliminé et forme l'acide α -phényl-2-pipéridine acétique dans les urines, 1-3% dans les fèces dans les 48-96 heures. De petites quantités de méthylphénidate inchangé se retrouve dans le sang (<1%), la majeure partie de la dose sera excrétée dans l'urine sous forme d'acide ritalinique (60-86%) (Novartis,2021).

2.1.5 : Précaution d'emploi avec le méthylphénidate

La prescription de méthylphénidate est réglementée aux spécialistes ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie. Il faudra effectuer un bilan avant de pouvoir commencer le traitement au méthylphénidate (Novartis,2021).

- Dépistage des maladies psychiatriques passées ou en cours

- Evaluation l'état cardio-vasculaire du patient, mesure de sa fréquence cardiaque et tension artérielle. Recherche des antécédents du patient, cardiopathie, anomalie vasculaire, trouble cérébrovasculaire. Les antécédents familiaux seront aussi analysés.
- Une courbe de croissance reprenant la taille, le poids sera effectuée avant le traitement et mise à jour tout au long de celui-ci.
- Une évaluation du sommeil sera aussi effectuée. Il faudra mesurer les heures de coucher, de lever. Déterminer si le sommeil était agité ou calme. Noter la présence ou non de réveils nocturnes et déterminer la qualité du réveil.

Il est important d'avoir une surveillance continue sur l'état psychiatrique du patient, sa croissance et son état cardiovasculaire.

- La pression artérielle et le pouls seront enregistrés sur une courbe percentille au moins tous les 6 mois et à chaque adaptation posologique.
- La taille, le poids et l'appétit du patient seront mesurés tous les mois sur la courbe de croissance.
- L'évolution de l'état psychiatrique du patient devra être mesurée à chaque adaptation de dose ou bien tous les 6 mois.

Il est recommandé de commencer le traitement à la dose la plus faible possible, l'adaptation de dose sera effectué progressivement et individuellement. L'efficacité du traitement a été démontrée à partir de 0,25-0,5 mg/kg. (CBIP,2022). Il est préférable de prendre le médicament en début de journée et ce à cause de risque d'insomnie en cas de prise tardive. Afin d'évaluer l'utilité du traitement lors de prise prolongée chez les enfants et les adolescents, une interruption régulière de celui-ci est recommandée. En cas d'aggravation des symptômes ou d'apparition d'autres évènements indésirables graves, la posologie sera réduite ou le traitement arrêté.

Il faudra faire preuve de prudence concernant le surdosage. Les différents symptômes concernant un possible surdosage sont les suivants : vomissements, agitation, tremblements, confusion, céphalées, fièvre, contractions musculaires, modification du rythme cardiaque et de la pression artérielle, sècheresse buccale et nasale. En cas de surdosage il faut contacter son médecin ou bien un centre antipoison, une ambulance dans les plus brefs délais. Il est primordial d'indiquer le nombre de comprimés qui ont été pris(Novartis,2021).

En cas d'oubli, il ne faut pas prendre une double dose. Il suffit d'attendre l'heure définie pour la prochaine dose.

2.1.6 : Les contre-indications

Il existe toutes une série de circonstances dans lesquelles il ne faut pas utiliser le méthylphénidate afin d'éviter les complications. (Novartis,2021)

- Glaucome
- Phéochromocytome
- Traitement par des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou 14 jours après l'arrêt du traitement car il y a des risques de survenue de poussée hypertensive.
- Hypersensibilité avec le principe actif ou bien avec les différents excipients de la préparation.
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostique ou antécédents dépressifs
- Troubles bipolaires
- Troubles cardiovasculaires : Insuffisance cardiaque, Angor, hypertension sévère, infarctus du myocarde, arythmie, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique...
- Troubles cérébro-vasculaires, anomalies vasculaires et anévrisme cérébral.

2.1.7 : Interaction médicamenteuse

Pharmacocinétique

Concernant le méthylphénidate, son effet sur les concentrations plasmatiques des autres médicaments n'est pas encore connu. Le cytochrome P450 n'intervient pas dans le métabolisme du principe actif. Il ne faut donc pas s'attendre à une modification significative de la

pharmacocinétique du méthylphénidate en cas d'association à des inducteurs ou inhibiteurs de cytochrome P450.

Des cas d'inhibition du métabolisme des anticoagulants coumariniques, des antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, primidone) et certains antidépresseurs (antidépresseur tricyclique, inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine) ont été observés. Une adaptation posologique des médicaments associés pourra être envisagée.

Pharmacodynamique

Le méthylphénidate va diminuer l'efficacité des médicaments antihypertenseurs.

Il faudra être particulièrement prudent durant l'utilisation concomitante de méthylphénidate et de médicament augmentant la tension artérielle. En effet, cette association peut augmenter le risque d'apparition de poussée hypertensive.

Le méthylphénidate sera contre indiqué avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase car la prise concomitante de ces deux traitements peut entraîner une augmentation brusque de la pression artérielle.

L'alcool et les psychostimulants ne font pas bon ménage, ceci est dû au fait que l'alcool peut empirer les effets secondaires des psychostimulants.

Lors d'une intervention chirurgicale programmée nécessitant une anesthésie, le traitement par méthylphénidate devra être arrêté et ce dû au risque de poussée hypertensive préopératoire en cas d'association avec des agents anesthésiques halogénés.

La prudence est recommandée en cas d'association à des traitements dopaminergiques car le méthylphénidate va augmenter les taux de dopamine extracellulaire. Il y aura des interactions pharmacodynamiques lorsque le psychostimulant sera associé avec des agonistes directes ou indirects de la dopamine ainsi qu'avec des antagonistes de la dopamine.

2.1.8 :Les effets indésirables

Les effets secondaires retrouvés le plus fréquemment ($\geq 1/10$) sont les suivants :

- Nervosité
- Insomnies
- Céphalées

Certains effets secondaires requièrent une attention particulière :

- Risques neuropsychiatriques : agressivité, anxiété, dépression, pensées suicidaires, troubles psychotiques, épisode mixte/maniaque chez patient bipolaire, anorexie, apparition ou aggravation de tics moteurs ou verbaux.
- Risques cardiovasculaires : modification de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque.
- Risque de ralentissement de la croissance staturo-pondérale chez les enfants.

Autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) :

- Vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence
- Troubles gastro-intestinaux comme : douleur abdominale, nausées, vomissement au début de traitement, bouche sèche
- Alopecie, prurit, urticaire, rash cutané

2.2 : RILATINE®

La Rilatine® est produite par la compagnie pharmaceutique Novartis Pharma SA. C'est un groupe pharmaceutique suisse qui a été créé en 1996 à la suite de la fusion Ciba-Geigy (ancienne entreprise chimique) et Sandoz (ancienne firme pharmaceutique). La rilatine® a été

synthétisée par le chimiste Leandro Panizzon en 1944 à Bale. La molécule fut brevetée en 1954 par le groupe pharmaceutique Ciba qui est un précurseur de Novartis.

Les différents numéros d'autorisation de mise sur le marché sont :

- **Rilatine® 10 mg comprimé** : BE051597
- **Rilatine® Modified Release 10 mg gellules à libération prolongé** : BE426413
- **Rilatine® Modified Release 20 mg gellules à libération prolongé** : BE241534
- **Rilatine® Modified Release 30 mg gellules à libération prolongé** : BE241543
- **Rilatine® Modified Release 40 mg gellules à libération prolongé** : BE241552

Ces numéros d'autorisation de mise sur le marché permettent d'identifier les médicaments qui sont autorisés sur le marché. Ces médicaments ont été au préalable contrôlés par les autorités compétentes sur les critères suivant : qualité, sécurité, efficacité.

La rilatine® fut premièrement utilisée afin de traiter la dépression et la narcolepsie. Elle n'est seulement utilisée que depuis les années 60 afin de traiter les enfants souffrant des TDA/H. Et la prise en charge des adultes sera effectuée bien plus tard.

2.2.1 : Forme galénique

Il existe 4 dosages différents pour la rilatine®.

- **Rilatine® 10 mg comprimés**
- **Rilatine® XL 10 mg modified release gélules à libération modifié**
- **Rilatine® XL 20 mg modified release gélules à libération modifié**
- **Rilatine® XL 30 mg modified release gélules à libération modifié**
- **Rilatine® XL 40 mg modified release gélules à libération modifié**

Ces différents dosages sont vendus sous forme de gélules à libération modifiée. Le but de cette forme galénique est de contrôler la vitesse de libération du principe actif ainsi que son lieu de libération.

En fonction de la forme pharmaceutique, la liste d'excipient utilisée ne sera pas la même.

2.2.2 : Composition

Rilatine® en comprimés : 10 mg de chlorhydrate méthylphénidate, lactose, phosphate tricalcique, gélatine, amidon de blé, stéarate de magnésium, talc.

Rilatine® Modified release : Chlorhydrate de méthylphénidate (10mg, 20mg, 30mg,40mg), copolymère de méthacrylate d'ammonium, copolymère d'acide méthacrylique, macrogol, granule de sucre, talc, citrate de triéthyle, gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer (E172) noir et rouge (10 mg et 40 mg), oxyde de fer jaune (10mg, 30 mg, 40 mg).

2.2.3 : Posologies

comprimé Rilatine®.

Pour un enfant de 6 ans ou plus, il est préconisé de commencer avec 5 mg une à deux fois par jour. Puis augmenter la posologie de 5-10 mg par semaine. Tout en maintenant la répartition de la dose totale sur une journée.

Pour les adultes, la dose moyenne se situe entre 20-30 mg par jours à prendre en plusieurs prises (deux ou trois fois). La dose est propre à chacun en fonction de la réceptivité au traitement. Cependant il est important de préciser qu'il est préférable pour les patients ayant des difficultés à s'endormir de prendre la totalité de leur dose quotidienne avant 18 heures.

Rilatine® Modified Release.

Il est recommandé de commencer les gélules à libération modifiée avec le dosage de 20 mg, cependant si le médecin a prescrit un dosage plus petit il est donc possible de commencer avec 10 mg. Attention il est proscrit d'écraser, macher ou de diviser le contenu de la gélule. Cependant il est possible d'administrer le contenu de la gélule avec la nourriture. La nourriture

ne doit pas être chaude, afin d'éviter l'affectation des propriétés de libération du principe actif. Il est important de consommer l'entièreté du mélange médicament-nourriture directement. Il est donc déconseillé de laisser une partie du mélange à prendre plus tard durant la journée. (Novartis,2021).

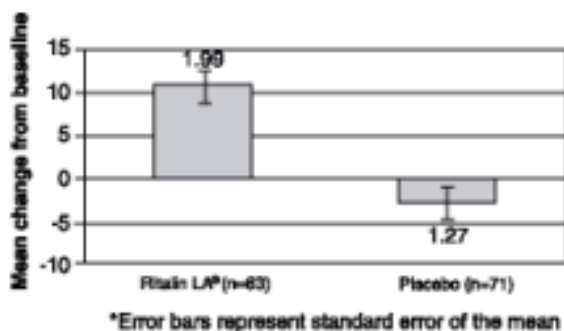
Si les effets du médicament venaient à s'estomper le soir, il est possible de prendre une faible dose de rilatine ® à libération immédiate le soir. Cette prise ayant pour but d'éviter la perte des effets du médicament. Cependant, il faut évaluer au préalable si la prise de rilatine ® au soir n'a pas d'influence sur le sommeil du patient.

2.2.4 : Etudes cliniques

La rilatine LA (gellule à libération prolongée) a été étudiée lors d'une étude clinique randomisée en double aveugle, celle-ci fut comparée à un traitement placebo. Un groupe parallèle de 134 enfants tous âgés de 6 à 12 ans et atteint de TDA/H ont reçu une dose au matin de Rilatin LA entre 10-40 mg ou bien un placebo. Les doses utilisées étaient des doses optimales lors d'une phase de titration individuelle de la dose. Concernant la répartition des dosages, (32%) des patients ont commencé avec 10mg. (68%) des patients ont débuté avec une dose de 20 mg ou plus. La durée de l'étude était de deux semaines, durant lesquelles l'enseignant attitré du patient traité devait remplir l'échelle de Connors ADHD/DSM-IV scales for teachers (CADS-T). Le CADS-T permet de mesurer l'hyperactivité et l'inattention des élèves. L'efficacité du traitement a été mesurée en fonction de la modification de la ligne de base de score CADS-T durant la dernière semaine de prise en charge médicamenteuse. Les patients ayant reçu la rilatine LA montrent une amélioration statistiquement significative des scores CADS-T en comparaison avec les patients ayant reçu un placebo. Cette étude montre donc qu'une dose par jour de rilatine La au matin exerce un effet thérapeutique dans la prise en charge des TDA/H.

Figure 2. Sous-échelle totale du CADS-T- changement moyen comparé à la ligne de début de traitement.

Source : Novartis, Ritalin LA



2.2.5 : Propriétés pharmacologiques

Pharmacodynamique

Le méthylphénidate contenu dans le rilatine ® est un psychostimulant, c'est-à-dire qu'il va venir stimuler le système nerveux central. Cependant à l'heure actuelle, le mécanisme d'action du médicament dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité est encore inconnu. Une piste laisserait sous-entendre un blocage du recaptage de la norépinéphrine et dopamine au niveau du neurone présynaptique ainsi qu'une libération de ces monoamines au niveau de l'espace extraneuronal. (Novartis,2021).

Pharmacocinétique

- Absorption

Rilatine ® : Le chlorhydrate de méthylphénidate est rapidement résorbé . Sa biodisponibilité n'est que d'environ 30% de la dose administré et ce dû à un effet de premier passage important. La prise simultanée de nourriture aura pour conséquence une accélération de l'absorption. Une à deux heures après l'administration d'une dose à 0,30mg/kg , une concentration plasmatique maximale moyenne de 40 nmol/l sera atteinte . Ces concentrations plasmatiques présenteront de fortes variations interindividuelles. Il est important de savoir que la surface sous la courbe

de concentrations plasmatiques (AUC) et les concentrations maximales (C max) sont proportionnelles à la dose administrée.

Rilatine ® modified Release : Le traitement sera rapidement absorbé, son profil de concentration plasmatique/temps est biphasique car il y a deux pics distincts à 4 heures d'intervalle. La biodisponibilité de la rilatine modified release administrée une fois par jour est comparable à celle de la rilatine administrée deux fois. Les fluctuations entre les pics et les creux de concentration plasmatique sont moins importants avec cette forme de rilatine®. Cette forme de rilatine® peut être administrée avec ou sans aliments. En effet, aucune modification pharmacocinétique n'a été observée suite à la prise de nourriture comparée aux données à jeun.

- Distribution du principe actif et élimination

Ces trois points ont déjà été développés au point 2.1.4 du méthylphénidate.

- Age

La pharmacocinétique de la rilatine ® à libération modifiée a été examinée chez 18 enfants âgés de 7-12 ans. Le temps requis pour atteindre le minimum entre le premier pic et le second pic était plus tardif et plus variable chez les enfants que chez les adultes de 18-35 ans. Cette différence est due au fait que les enfants sont de plus petites tailles et que le volume de distribution est différent.

2.2.6 : Contre-indication durant la prise de Rilatine®.

Elles ont été expliquées dans la partie sur le méthylphénidate.

2.2.7 : Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi de la rilatine ® ont déjà été abordées dans la partie sur le méthylphénidate.

2.2.8 : Les interactions médicamenteuses

Les différentes interactions médicamenteuses ont été abordées au-dessus dans la partie concernant le méthylphénidate.

2.2.9 : Les effets indésirables de la Rilatine ®

Les différents effets secondaires de la rilatine® seront repris ci-dessous via un tableau reprenant les différents effets indésirables que l'on peut retrouver par classe de système d'organe. La fréquence de ceux-ci sera précisée. Les différents effets indésirables cités dans le tableau sont les événements indésirables qui ont été rapportés avec les études cliniques et suite à la commercialisation de la rilatine ® et de la rilatine ® modified release.

Très fréquents (> ou = 1/10)

Fréquents (> ou = 1/100 à <1/10)

Peu fréquents (> ou = 1/1000 à < 1/100)

Rares (> ou = 1/10000 à < 1/1000)

Très rares (< 1/10 000)

Inconnus (ne peut pas être estimé avec les valeurs disponibles)

Voir tableau 1 : Analyse des effets secondaires de la Rilatine ® et leurs fréquences en Annexe

2.2.10 : Prix

Comprimé Rilatine ® 10 mg X 20 : 8,07 €

gellules à libération prolongé de Rilatine ® 10 mg X 30 : 21,74 €

gellules à libération prolongé de Rilatine ® 20 mg X 30 : 22,62 €

gellules à libération prolongé de Rilatine ® 30 mg X 30 : 26,99 €

gellules à libération prolongé de Rilatine ® 40 mg X 30 : 62,82 €

2.3 : LE CONCERTA®

Le concerta ® est un traitement utilisé également dans la prise en charge des TDA/H. Le principe actif du concerta ® est aussi le chlorhydrate de méthylphénidate. Ce traitement est la forme hybride du méthylphénidate, la rilatine ® était le traitement original. Le concerta ® est produit par la firme pharmaceutique belge Janssen. Janssen est une entreprise pharmaceutique belge dans la province d'Anvers. Cette entreprise qui est une filiale de la firme pharmaceutique américain Johnson & Johnson. Elle a été créée en 1953.

2.3.1 : Formes galéniques

Le concerta ® est disponible sous forme de comprimé à libération prolongée. Il est possible de retrouver trois dosages différents pour le concerta :

- **Concerta ® 18 mg** => numéro d'AMM : BE242681
- **Concerta ® 36 mg** => numéro d'AMM : BE242697
- **Concerta ® 54 mg** => numéro d'AMM : BE242706

Comme pour la rilatine ®, ces numéros d'autorisation de mise sur le marché permettent d'identifier les médicaments qui sont autorisés sur le marché. Ces médicaments ont été au préalable contrôlés par les autorités compétentes sur les critères suivants : qualité, sécurité, efficacité

2.3.2 : Composition

Le concerta ® est composé de :

- **Principe actif** : Chlorhydrate de Méthylphénidate

- **Excipients** : buthydroxytoluène (E321), acétate de cellulose, hypromellose (E464), acide phosphorique concentré, poloxamère 188, oxydes de polyéthylène 200K et 7000K, povidone K29-32, chlorure de sodium, acide stéarique, acide succinique, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172, pour les comprimés de 54 mg uniquement).
- **Pelliculage** : hypromellose (E464), lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer jaune (E172, pour les comprimés à 18 mg et 54 mg uniquement), oxyde de fer rouge (E172 uniquement pour les comprimés à 54 mg) et acide stéarique (pour les comprimés à 18mg)
- **Enrobage transparent** : Cire de carnauba, hypromellose (E464) et macrogol 400

Le concerta ® est utilisé pour les TDA/H chez les enfants, adolescents et chez les adultes. C'est un psychostimulant, comme tout psychostimulant il sera prescrit après consultation d'un médecin spécialisé dans les troubles du comportement que ce soit chez les enfants, adolescents ou adultes.

2.3.3 : Posologie

C'est le médecin spécialiste qui détermine la dose de concerta ® que le patient devra prendre, qu'il soit un enfant ou un adulte. Le prescripteur commence par indiquer la dose de médicament la plus faible, c'est-à-dire 18 mg. En fonction de la réponse du patient, le médecin déterminera la dose journalière maximale la plus efficace.

Le concerta ® se prend une fois le matin, de préférence avec un verre d'eau. Le comprimé sera entièrement avalé, et ne devra aucunement être mâché, ni cassé, ni écrasé. La prise concomitante de nourriture n'impactera pas la distribution du principe actif.

Enfant

La dose de départ pour l'enfant n'ayant jamais pris de méthylphénidate ou ayant changé de psychostimulant sera donc de 18 mg. La dose journalière maximum sera de 54 mg.

Adulte

Si l'individu a déjà été pris en traitement par le méthylphénidate durant son enfance ou adolescence. Il pourra conserver le dosage qu'il prenait. Le médecin se doit de vérifier si un ajustement est requis ou pas. Il doit déterminer la dose efficace la plus faible.

Si le patient commence le traitement, il devra commencer avec la dose la plus faible c'est-à-dire 18 mg. Pour un adulte la dose maximale journalière est de 72mg.

2.3.4 :Etude clinique

L'efficacité du concerta ® a été démontrée dans 4 études randomisées en double aveugle, contrôlées par un placebo chez des enfants et des adolescents atteints de TDA/H selon les critères établis par le Manuel diagnostique et statistique quatrième édition (DSM-IV).

Enfants

Concernant les enfants, trois études en double aveugle ont été effectuées chez 416 enfants de 6 à 12 ans. Durant l'étude, ils ont comparé le concerta ® (18, 36, 54 mg), le méthylphénidate (15,30,45 mg) et le placebo dans deux études croisées monocentriques de 3 semaines (étude 1 et 2) et dans une comparaison multicentrique de 4 semaines en groupe parallèles (étude 3). L'intérêt primaire de ces 3 essais était de comparer le concerta ® au placebo.

Les symptômes des enfants ont été évalués par des enseignants à partir de l'échelle Inattention / Overactivity with aggression (IOWA) de Conners. Une réduction drastique a été observée par les patients pris en charge avec le principe actif comparé à ceux avec le placebo. Les scores seront repris dans la figure ci-dessous.

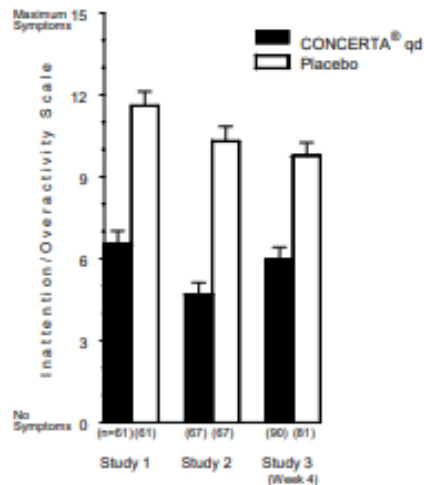


Figure 3. Scores moyens (SEM) de l'échelle d'IOWA de Conners.

Source : Janssen Pharmaceuticals. Concerta

Dans les études 1 et 2, les symptômes du TDAH ont été évalués par l'échelle d'évaluation des laboratoires universitaires SKAMP (Swanson, Kotkin, Agler, M-Fynn et Pelham). En combinant les résultats des deux études, une amélioration significative de l'attention et du comportement est observée chez les patients ayant reçu le Concerta[®]. Cette amélioration a duré 12 heures après l'administration du traitement. La figure 4 présente l'évaluation SKAMP entre le Concerta[®] et le placebo.

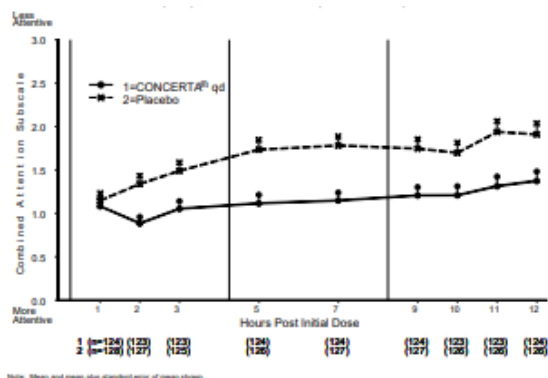


Figure 4. Moyennes (SEM) des évaluations SKAMP des enseignants des laboratoires universitaires pour l'attention combiné (étude 1 et 2)

Source : Janssen Pharmaceuticals. Concerta

Adolescents

Concernant les adolescents, un essai double aveugle multicentrique a été réalisé. Cette quatrième étude impliquant 177 patients s'est montrée efficace dans l'accompagnement des TDA/H chez les adolescents de 13 à 18 ans. Les patients recevaient une dose individuelle de 1,4 mg/Kg/jour ne pouvant pas dépasser 72 mg/jour. De base il y avait 220 patients mais seulement 177 ont été titrés sur base de la satisfaction de critère d'amélioration spécifique sur l'échelle d'évaluation du TDA/H et l'évaluation globale de l'efficacité avec une tolérance acceptable. Les patients répondant aux critères ont par la suite été randomisés afin de recevoir une dose individualisée de concerta® (87 personnes) ou bien un placebo (90 personnes) durant un double aveugle de deux semaines. A la fin des deux semaines, les scores moyens sur l'échelle d'évaluation du TDAH ont démontré significativement une supériorité de la prise en charge du TDA/H pour le concerta®.

2.3.5 : Propriétés pharmacologiques.

Pharmacodynamie

Le méthylphénidate contenu dans le concerta® est un psychostimulant, c'est-à-dire qu'il va venir stimuler le système nerveux central. Cependant à l'heure actuelle, le mécanisme d'action du médicament dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité est encore inconnu. Une piste laisserait sous-entendre un blocage du recaptage de la norépinéphrine et dopamine au niveau du neurone présynaptique ainsi qu'une libération de ces monoamines au niveau de l'espace extraneuronal.

Pharmacocinétique

Les différents points de vue ci-dessous sont propres au méthylphénidate, ils ont déjà été abordés au point 2.1.4.

- *L'absorption du principe actif*

Le méthylphénidate sera principalement métabolisé par désestérification en acide α -phényl-pipéridine actétique (PPA), l'activité pharmacologique de ce composé est limitée voire inexistante. Le métabolisme est le même pour les données uniques ou répétées.

Après l'administration de méthylphénidate radiomarqué, 90% de la radioactivité a été récupérée dans l'urine. Le métabolite urinaire majoritaire était le PPA à 80 % de la dose.

Attention, il est important de préciser qu'il n'y a pas de différence pharmacocinétique ou dynamique lors de la prise concomitante de nourriture avec le concerta ®.

Le principe actif est facilement absorbé. Suite à la prise orale de concerta ®, les concentrations plasmatiques de méthylphénidate atteindront un maximum initial après 1 heure. Suivi d'une concentration graduellement croissante durant un intervalle de temps de 5 à 9h. Après cet intervalle, une diminution graduelle sera observée. En moyenne le temps pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales est situé entre 6 et 10 heures.

Le schéma ci-dessous aura pour but de comparer l'évolution de la concentration plasmatique du concerta ® 18 mg et du méthylphénidate 5 mg.

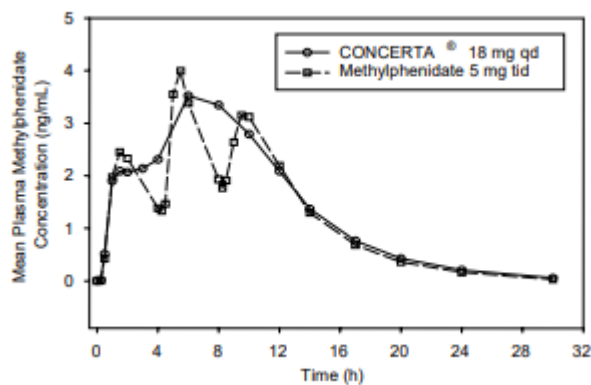


Figure 5. Concentration plasmatique moyennes de méthylphénidate après administration toutes les 4 heures d'une dose unique de Concerta ® 18 mg et de méthylphénidate à libération immédiate 5 mg

Source : Janssen Pharmaceuticals. Concerta

Le tableau ci-dessous reprend les paramètres pharmacodynamiques moyens chez 36 adultes traités au concerta ®18 mg et 35 adultes traités au méthylphénidate 5 mg.

Paramètres	Concerta ® 18 mg	Méthylphénidate 5 mg
C max (ng/mL)	3.7 ± 1.0	4.2±1.0
T max(h)	6.8±1.8	6.5±1.8
AUC inf (ngh/mL)	41.8±13.9	38.0±11.0
T1/2 (h)	3.5±0.4	3.0±0.5

Source : Janssen Pharmaceuticals. Concerta

Aucune différence notable n'a été indiquée après la prise unique quotidienne de Concerta ®.

- *Proportionnalité de la dose*

Après une administration à dose unique de concerta ® (18, 36 et 54 mg/jour) à des adultes, la Cmax et l'AUC du d-méthylphénidate étaient proportionnelles à la dose. Cependant une augmentation disproportionnée a été observée pour le L-méthylphénidate comparé à la dose administrée.

Dans une étude à doses multiples de concerta ® (18 à 72 mg/jour) chez des adolescents de 13 à 16 ans, la concentration moyenne max et l'AUC de l'isomère D et du méthylphénidate total a augmenté de manière proportionnelle à la dose.

- *Distribution*

Les concentrations diminuent de manière bi exponentielle chez les adultes et les adolescents. La demi-vie du principe actif après administration orale de concerta est d'environ 3,5 heures. Le taux de liaison aux protéines du méthylphénidate et ses métabolites est de plus ou moins 15%. Le volume de distribution du principe actif est d'environ 13 litres/kg.

- *Élimination*

Ce point a déjà été abordé dans la partie sur le méthylphénidate au point 2.1.4.

2.3.6 Contre-indication

Les contre-indications ont été vues dans la partie méthylphénidate.

2.3.7 Précaution à l'emploi

Les précautions à l'emploi ont été citées dans la partie sur le méthylphénidate.

2.3.8 Interaction médicamenteuse

Les interactions médicamenteuses ont déjà été abordées dans la partie méthylphénidate.

2.3.9 Les effets indésirables

Lors du programme de développement du CONCERTA®, 2121 participants ont été exposé au traitement. Les participants recevaient des doses de 18, 36, 54, 72 mg/jour. Les participants qui regroupaient des enfants, adolescents et des adultes atteints de TDAH ont été évalués dans 4 études cliniques contrôlées, 3 études cliniques ouvertes, 2 études de pharmacologie clinique. Les effets secondaires seront repris dans le tableau ci-dessous, ils seront classés en fonction de leurs fréquences.

Très fréquents ($\geq 1/10$)

Fréquents (1/10)

Peu fréquents (1/100)

Rares (1/1000)

Très rares (1/10 000)

Inconnus (ne peut être estimé sur base de données disponibles)

Voir tableau 2 : Analyse des effets secondaires du concerta ® et leurs fréquences en Annexe

2.3.10 Prix

Concerta ®18 mg X 30 : 56,33 €

Concerta ® 36 mg X 30 : 69,03 €

Concerta ® 54 mg X 30 : 82,38 €

Chapitre 3 : Comparaison des deux traitements

Durant ce chapitre, les deux traitements étudiés au-dessus seront comparés sur différents sous-points. Le but étant de déterminer ce qui les distingue alors qu'ils semblent être identiques de prime abord.

3.1 Indication

Rilatine® : indiqué pour les TDAH et la Narcolespie.

Concerta ® : Uniquement pour la prise en charge des TDAH.

3.2 : la forme galénique

Pour la rilatine®, il y a deux formes galéniques différentes. Le comprimé simple et le gellules à libération prolongée. La rilatine® propose donc plus de possibilités dans cette situation.

Tandis que pour le concerta®, une seule forme galénique est disponible. Il s'agit des comprimés à libération prolongée.

3.3 : Le dosage

La rilatine® propose différents dosages. Premièrement, le patient pourra opter pour le comprimé simple de 10 mg. Il pourra aussi se tourner vers les gélules à libération prolongée proposant 4 dosages différents : 10, 20, 30, 40 mg.

Concernant le concerta®, 3 dosages différents sont disponibles : 18, 36, 54 mg.

Ce qui est intéressant, c'est que ces deux traitements en fonction du cas à traiter permettent une fourchette thérapeutique plus grande. Permettant ainsi au prescripteur de déterminer en fonction des troubles du patient le dosage adéquat.

3.4 : Les excipients

La liste des différents excipients est reprise dans la partie 2.2.2 et 2.3.2 . Mise à part le principe actif et les oxydes de fer (rouge, noir, jaune) il n'y a aucun excipient commun entre les deux traitements. Cette différence sera bénéfique en cas d'hypersensibilité ou d'allergie à un quelconque excipient des deux préparations.

3.5 Posologies

Concernant les posologies pour la rilatine. La forme comprimée normale de 10 mg devra être prise deux fois par jour. Le fait de devoir le prendre deux fois pourrait impacter négativement la compliance du patient. Concernant les comprimés à libération prolongée de rilatine® et concerta®, il suffit de prendre une dose au matin. Ce qui semble moins contraignant pour le patient.

Pour les deux traitements, il est conseillé de commencer à la dose la plus faible.

3.6 Propriétés pharmacologiques

Sur le plan pharmacologique, la différence de base qui distingue la rilatine et le concerta réside sur les propriétés pharmacocinétiques. En effet la façon dont le principe actif sera distribué dans l'organisme diffère d'un médicament à l'autre.

Le concerta ®, est un comprimé à libération prolongée. Cette forme galénique permet une libération lente du principe actif. De ce fait, il reste actif durant 10-12 heures. Ce mode d'administration permet au patient de ne prendre le médicament qu'une fois durant la journée, ce qui facilite la compliance du patient. (Janssen Pharmaceuticals, 2021)

Le comprimé de rilatine ® 10 mg est une forme de méthylphénidate à courte durée d'action. Il faudra répéter les prises afin de maintenir les effets tout au long de la journée. En effet, lors de la prise d'un comprimé au matin la durée d'action du principe actif ne dure que 4 à 6 heures (Novartis, 2021). Le patient devra donc prendre un deuxième comprimé dans l'après-midi afin que le médicament reste actif. C'est le gros désavantage de cette forme galénique, le fait de multiplier les prises de traitements risquent d'impacter la compliance du patient.

Cependant il existe maintenant une forme à libération prolongée de rilatine ®. En effet, il est possible de trouver la rilatine ® LP. Cette forme permet comme pour le concerta ® d'éviter les prises multiples durant la journée, La seule chose qui distinguera les deux traitements sera les dosages qui diffèrent.

Ce qui différencie les deux traitements ici est la durée d'action :

- Forme à libération prolongée : 8-12 heures
- Forme à libération immédiate : 2-4 heures

3.7 L'efficacité

Il n'existe pas réellement d'étude démontrant une différence d'efficacité entre les deux traitements. L'étude clinique effectuée pour le développement du concerta ® a étudié des patients prenant rilatine®, concerta® et un placebo. Mais l'efficacité du concerta a seulement été comparée à celle du placebo.

En 2013 le professeur Coghill de l'université de Dundee a sorti une revue de la littérature ‘ ‘ Long-acting méthylphénidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity

disorder: a systematic review of head-to-head studies ‘’. Cet revue avait pour objectif de comparer les différents traitements pour les TDA/H. L'article s'est conclue par le fait qu'aucun traitement n'est clairement supérieur à un autre (Coghill et al. 2013).

3.8 Interaction médicamenteuse

Les deux médicaments comportent le même principe actif, ils auront de ce fait les mêmes interactions médicamenteuses.

3.9 Précautions d'emploi

Elles sont identiques pour les deux médicaments et ont été reprises au point 2.1.5 ; 2.2.7 ; 2.3.7

3.10 Les effets indésirables

Le profil des effets secondaires est similaire, de fait la rilatine ® et Le concerta ® partagent le même principe actif. Néanmoins, une légère différence est observée pour les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/10$).

Rilatine ® : céphalée, nervosité, insomnie , perte d'appétit , sécheresse buccale , nausées

Concerta ® : céphalée, nervosité, insomnie

3.11 Les prix

RILATINE ®	CONCERTA ®
RITALINE 10 MG X20 : 8,07 €	CONCERTA 18 MG X30 : 56,33 €
RITALINE LP 10 MG X30: 21,74 €	CONCERTA 36 MG X30 : 69,03 €
RITALINE LP 20 MG X30 : 22,62 €	CONCERTA 54 MG X30 : 82,38 €
RITALINE LP 30 MG X30 : 26,99 €	
RITALINE LP 40 MG X30 : 62,82 €	


 Main differences between Concerta and Ritalin		
	Concerta	Ritalin
Drug class	Stimulant	Stimulant
Brand/generic status	Brand and generic	Brand and generic
What is the generic name?	Methylphenidate hydrochloride extended-release	Methylphenidate hydrochloride
What form(s) does the drug come in?	Extended-release tablet	Tablet, extended-release capsule (Ritalin LA), extended-release tablet (Ritalin-SR)
What is the standard dosage?	18, 36, 54, or 72 mg once daily in the morning (dosage depends on age, weight, and response to treatment)	Children: 5 mg twice daily to begin, dosage may be increased slowly Adults: Average daily dose is 20 to 30 mg in divided doses 2 to 3 times daily (example: 10 mg given 3 times daily equals total daily dose of 30 mg)
How long is the typical treatment?	Varies: may be needed for extended periods but has not been studied for more than 7 weeks; consult healthcare provider	Varies: may be needed for extended periods; consult healthcare provider
Who typically uses the medication?	Ages 6 to 65	Ages 6 years to adult

Tableau 3. Comparaison du Concerta ® et la Rilatine ®

Source : Karen Berger, 2018.

Chapitre 4 : Conclusion

Pour conclure ce mémoire, il me semble important de préciser qu'il est difficile de définir un traitement comme meilleur que l'autre. Je pense au contraire que la rilatine ® et le concerta ® offrent des possibilités thérapeutiques différentes dans la prise en charge du TDA/H.

Il fut un temps où le concerta ® proposait une réelle différence comparé à la rilatine ® . Sa forme galénique lui permettait une prise unique au matin, tandis que la rilatine ® devait se prendre deux fois par jour. Mais ce fut avant la mise sur le marché de la rilatine® à libération prolongée qui comme le concerta propose une durée d'action plus longue (8-12heures).

Le choix du traitement devra se faire après mûre réflexion de la part du médecin spécialiste. C'est à lui de déterminer avec l'accord du principal concerné quel traitement lui conviendra le mieux. Ces deux traitements proposent deux mode d'administration différents, avec des durées d'actions différentes.

Le médecin posera un choix en fonction du patient, sa compliance, son mode de vie, et ses préférences. Le médecin devra prendre le temps d'expliquer que les deux traitements comportent le même principe actif. Et qu'il n'y aura pas de différences significatives mise à part le nombre de prises par jour en fonction de la forme choisie.

La seule composante qui pourrait vraiment distinguer les deux traitements serait le prix. Les prix proposés pour la rilatine ® sont bien plus bas que ceux proposés par le concerta ® . C'est peut- être sur ce détail que le choix des patients se fera.

Liste des abréviations

TDA/H : troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

TSH : Thyroid stimulating hormon

C max : Concentration maximal

AUC : aire sous la courbe

T max : temps d'atteinte de la concentration maximal

T ½ : Temps de demi-vie

PPA : acide α -phénil-pipéridine actétique

CADS-T : l'échelle de Conners ADHD/DSM-IV scales for teachers

IOWA : l'échelle Inattetnion / Overactivity with agression (IOWA) de Conners

SKAMP : (Swaoon, kotkin, Agler, M-Fynn et Pelham).

NE : Norepinephrine

NA : Noradrénaline

DA : Dopamine

CES1A1 : Carboxylestérase

DSM-5 : la cinquième réédition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

Bibliographie

- American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association (Éds.). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5* (5th ed). American Psychiatric Association.
- Coghill, D., Banaschewski, T., Zuddas, A., Pelaz, A., Gagliano, A., & Doepfner, M. (2013). Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder : A systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry*, 13(1), 237.
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-237>
- Droits de propriétés intellectuelles | pharma.be*. (s. d.). Consulté 1 août 2022, à l'adresse <https://pharma.be/fr/expertise/droits-de-proprietes-intellectuelles>
- E-Compendium*. (s. d.-a). Consulté 7 mai 2022, à l'adresse <https://www.e-compendium.be/fr/notices/scientifique/2053>
- Laëtitia, C. (s. d.). *Haute Autorité de santé*. 199.
- Le méthylphénidate en tant que substance*. (s. d.). Consulté 28 juillet 2022, à l'adresse <https://www.praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/index.php/fr/medicaments/methylphenidate/le-methylphenidate-en-tant-que-substance>
- Legal basis & types of approvals*. (s. d.). 31.
- Mechanism of action of methylphenidate : Insights from PET imaging studies—N. D. Volkow, J. S. Fowler, G. Wang, Y. Ding, S. J. Gatley, 2002*. (s. d.). Consulté 11 avril 2022, à l'adresse <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/070674370200601s05>
- Médicaments génériques | AFMPS*. (s. d.). Consulté 31 juillet 2022, à l'adresse https://www.afmps.be/fr/info_patients/Medicaments_generiques

Méthylphénidate. (s. d.). Consulté 27 octobre 2021, à l'adresse

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/methylphenidate>

Méthylphénidate. (2022). In *Wikipédia*.

<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9thylph%C3%A9nidate&oldid=192948500>

Methylphenidate Monograph for Professionals. (s. d.). Drugs.Com. Consulté 1 août 2022, à

l'adresse <https://www.drugs.com/monograph/methylphenidate.html>

Quelles sont les causes du TDAH ? : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité.

(s. d.). Consulté 26 octobre 2021, à l'adresse [https://www.chusj.org/fr/soins-services/T/Trouble-de-l-attention/Causes-\(1\)](https://www.chusj.org/fr/soins-services/T/Trouble-de-l-attention/Causes-(1))

Qu'est-ce qu'un médicament « générique » ? | AFMPS. (s. d.). Consulté 31 juillet 2022, à l'adresse

https://www.afmps.be/fr/public_information/medicament_generique

Ritalin XL 10mg Modified-release Hard Capsules—Summary of Product Characteristics (SmPC)—

(Emc). (s. d.-a). Consulté 27 septembre 2021, à l'adresse

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/11094/smpc#gref>

TDA/H Belgique—Causes. (s. d.). Consulté 30 juillet 2022, à l'adresse

<https://www.tdah.be/index.php/tda-h/diagnostic/causes>

Ragué, L. (s. d.). *Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : État actuel des*

connaissances et projet de développement d'un agoniste 5-HT1A. 132.

What is the Mechanism of Action of Methylphenidate? (s. d.). *Psych Scene Hub*. Consulté 1 août

2022, à l'adresse <https://psychscenehub.com/psychpedia/methylphenidate-mechanism-of-action-side-effects-and-dosing/>

Les TDA/H est un trouble qui touche majoritairement les enfants et les adolescents. C'est durant la période scolaire qu'ils sont détectés. C'est par le biais des enseignants que les parents sont alertés des difficultés de leurs enfant durant les cours. Les symptômes caractérisant les TDA/H sont les suivants : inattention , hyperactivité, impulsivité. Un ensemble de facteurs qui peuvent détériorer l'apprentissage de l'enfant durant la période scolaire.

Il existe des spécialistes dans la prise en charge de ces troubles. Après consultation, ils vont déterminer si oui ou non l'enfant est considéré comme TDA/H. Si l'enfant a été diagnostiqué alors une prise en charge médicamenteuse sera débutée. Le patient se verra attribué comme principe actif le méthylphénidate.

Il existe différents traitements comportant ce principe actif, la rilatine ® et le concerta ®. Durant ce mémoire, une comparaison des deux traitements a été effectuée sur le plan galénique, pharmacologique, posologique et pratique.

ADHD is a disorder that affects mostly children and adolescents. It is during the school period that it is detected. It is through teachers that parents are alerted to their child's difficulties during class. The symptoms that characterize ADD/ADHD are: inattention, hyperactivity, impulsivity. A set of factors that can deteriorate the learning of the child during the school period.

There are specialists in the management of these disorders. After consultation, they will determine whether or not the child is considered ADHD. If the child has been diagnosed then medication will be started. The patient will be given the active ingredient methylphenidate.

There are different treatments with this active ingredient, rilatine ® and Concerta ®. During this dissertation, a comparison of the two treatments will be made on the galenic, pharmacological, posological and practical levels.

ANNEXE

Tableau 1 : analyse des effets secondaires de la Rilatine ® et leurs fréquences

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Inconnu
Infection et infestations		Rhinopharyngite	Gastro-entérite			
Affection hématologique et du système lymphatique					Anémie, thrombocytopénie, thrombotique thrombocytopénique	Leucopénie, purpura Pancytopénie
Affection système immunitaire			Réaction hypersensibilité de type oedème angioneurotique, réaction anaphylactique, œdème articulaire, réaction bulleuses, réaction exfoliatrices, urticaire, prurit, rash et éruption cutanée			

Troubles du métabolisme et nutrition	Diminution appétit	Anorexie, diminution modérée de la croissance et de la prise de poids				
Affection psychiatrique	Nervosité et insomnie	Agressivité, anorexie, agitation, dépression, anxiété, irritabilité, troubles sommeil, anorexie, diminution libido, stress, crise de panique	Hallucinations auditives, visuelles et tactiles, colères, symptômes psychotiques, changement d'humeur, maladie de Gilles de la tourette, pensées suicidaires	Problèmes de libido, manies	Comportements suicidaires, troubles dépressifs, comportement répétitifs	État de confusion, délires, dépendances et abus d'usage, dysphémie
Investigation		Modification de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque perte de poids	Souffle cardiaque, élévation des enzymes hépatiques		Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, retard de croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant, sentiment de nervosité, fatigue, soif	Douleur thoracique		Mort subite d'origine cardiaque	Gêne thoracique, hyperthermie
Affection système nerveux	Maux de têtes	Hyperactivité psychomotrice, somnolence Vertige tremblements	Sédation, akathisie		Déficit neurologique Ischémique réversible Convulsions mouvement athétosiques	Troubles cérébrovasculaires (de type : hémorragies cérébrales, AVC, artérite cérébrale, occlusion cérébrale) migraine
Affection oculaire			Diplopie, vision floue	Accommodation compliquée, problèmes visuels mydriase		
Affection cardiaque		Arythmie, palpitations, tachycardie	Douleur thoracique	Angine de poitrine	Infarctus du myocarde, arrêt cardiaque	Tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaire,
Affections vasculaires		Hypertension, extrémité froides			Artérite et/ou occlusion cérébrale, phénomène de Raynaud	

Affections respiratoires, thoracique et médiastinales		Toux Douleur pharyngée dyspnée				
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale, nausée	Douleurs abdominales diarrhée, vomissement, dyspepsie, mal de dent,	Constipation			
Affection hépatobiliaire			Augmentation des enzymes hépatiques		Fonction hépatique anormale	
Affection de la peau et du tissu sous-cutané		Hyperhidrose, perte de cheveux, rash, urticaire	Œdème angioneurotique, réaction exfoliatrice, réaction bulleuses	Eruption maculaire, érythème	Érythème Polymorphe dermatite exfoliatrice érythème pigmenté fixe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	Myalgie, secousses musculaires, muscles tendus		Crampes musculaires	trismus
Affections du rein et des voies urinaires			hématurie			Incontinence

Tableau 2. Analyse des effets secondaires du Concerta ® et leurs fréquences

Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Inconnus
<p>Céphalée</p> <p>Nervosité</p> <p>Incapacité de dormir</p>	<p>Battements de cœur, troubles de l'humeur, changement de personnalité, Céphalée, nervosité, insomne</p> <p>douleur articulaire, vision floue, céphalée de tension, sécheresse buccale, soif, difficulté à s'endormir, fièvre, perte de libido, alopecie, crampes, perte appétit, trouble érection, fatigue, bruxisme, sentiment</p>	<p>Pensée suicidaire, hallucination, syndrome Gilles de la tourette, Signes d'allergies, démangeaisons cutanées, urticaire, gonflement de certaines parties du corps (face, lèvre, langue), gêne respiratoire, sécheresse oculaire, constipation, gêne au niveau de la poitrine, sang dans les urines, lassitude,</p>	<p>Sensation d'excitement, hyperactif, désinhibé, problème libido, sensation de confusion, trouble de la vision, apparition de seins chez les hommes, rougeur de la peau</p>	<p>Attaque cardiaque, mort subite, tentative de suicide, inflammation/obstruction des artères du cerveau, crises convulsives, convulsion, épilepsie, desquamation cutanée, paralysie temporaire, troubles de mouvement et de la vision, spasmes musculaires touchant la tête, les yeux, le cou et le système nerveux, diminution des globules rouges, globules blancs et des plaquettes</p>	<p>Pensées indésirées, évanouissement inexplicé, douleur thoracique, respiration courte, priapisme, augmentation du nombre d'érection, migraine, pupilles dilatées, fièvre élevée, battement du cœur lent, crise majeure épileptique, douleur sévère au niveau de l'estomac, problème au niveau des vaisseaux</p>

	<p>de panique, engourdissement de la peau, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, toux, maux de gorge, tension artérielle élevée, sensation de faiblesse, agressivité, dépression, nervosité, douleur à l'estomac, sudation excessive, perte de poids</p>	<p>tremblements, besoin d'uriner, douleurs musculaire, souffle court, bouffées de chaleur, colère, agitation, pleurs</p>		<p>augmentation soudaine de la température corporelle, tension artérielle élevée, marques rouges sur la peau, fonction hépatique anormale, absence d'émotions/sensations, sensation d'engourdissement des doigts et des orteils, ,changement de couleurs des doigts et des orteils quand il fait froid</p>	<p>sanguins du cerveau, spasme des muscles de la mâchoire rendant compliqué l'ouverture de la bouche, bégaiement</p>
--	---	--	--	--	--

