



THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Rilatine® et addiction chez les enfants

Abolition des idées préconçues en Belgique

Gregori, Lina

Award date:
2022

Awarding institution:
Université 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.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Rilatine[®] et addiction chez les enfants

Abolition des idées préconçues en Belgique

Auteur : Lina Gregori

Promoteur : MD Mikaël Mathot

Année académique 2021-2022

Master en Sciences Pharmaceutiques en finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussignée

Lina Gregori

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

**Rilatine® et addiction chez les enfants : abolition des idées préconçues en
Belgique**

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à **Lustin**, le **30/01/2022**

Signature de l'Etudiant,



Remerciement

Je voudrais remercier mon promoteur, Mickaël Mathot, neuropédiatre à l'hôpital Sainte-Elisabeth de Namur, pour son aide et le temps qu'il a consacré à me recevoir dans son cabinet afin de discuter en profondeur au sujet de la Rilatine[®] me permettant de mieux comprendre ce médicament et tout ce qui l'entoure.

Je voudrais également remercier mes parents, Inge et Franco, qui ont été d'un très grand soutien lors de ma rédaction. Premièrement, je veux particulièrement dire merci à ma maman qui m'a aidée à trouver ce sujet de mémoire et qui ô combien comprend ce sujet qu'est le TDAH et la prise de Rilatine[®] chez les enfants dans l'enseignement primaire. Deuxièmement, je remercie mon copain, Jonathan, qui m'a soutenue du début à la fin de ma rédaction, en me donnant de précieux conseils et en relisant un nombre incalculable de fois mon mémoire. Troisièmement, je voudrais remercier mes deux amies de parcours universitaire, Mélodie et Coline, qui m'ont soutenue durant toutes mes années d'études et aussi pour la rédaction de ce mémoire. Enfin, je voudrais remercier Rose-Marie, ma charmante voisine, qui a pris le temps de relire mon mémoire pour déceler les dernières petites coquilles se cachant dans ce mémoire.

En dernier lieu, je voudrais remercier les personnes qui ont complété mon questionnaire de manière anonyme, qui m'a permis de trouver les idées préconçues de ce mémoire et de mieux cerner ce dont les personnes ont peur ou se méfient.

Avant de vous plonger dans la lecture de ce mémoire,
voici une petite citation de Albert Einstein :
« *La vie, c'est comme une bicyclette,
il faut avancer pour ne pas perdre l'équilibre.* »

Liste d'abréviations

CIM-11	Classification Internationale des Maladies (11 ^{ème} révision)
C_{max}	Concentration maximale
DCI	Dénomination Commune Internationale
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA	European Medicine Agency
ICD-11	International Classification of Diseases (11 ^{ème} révision)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
LO(A)EL	Lowest Observed (Adverse) Effect Level (= Plus faible dose avec effet (nocif) observé)
NO(A)EL	No Observed (Adverse) Effect Level (= Dose sans effet (nocif) observé)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PEHP	Programme d'Entraînement aux Habiletés Parentales
PET-scan	Tomographie par Émission de Positrons
RMA	Risk Minimization Activities
SHR	Rat Spontanément Hyperactif
TCC	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TDA	Trouble Déficitaire de l'Attention
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
T_{max}	Temps maximal
WIS	Wistar
WKY	Wistar-Kyoto

Table des matières

1.	Introduction.....	6
1.1.	Définition et classification du TDAH.....	6
1.2.	Historique et épidémiologie.....	7
1.3.	Physiopathologie.....	9
1.4.	Diagnostic.....	10
1.5.	Traitements possibles.....	13
1.5.1.	Traitements non médicamenteux.....	13
1.5.2.	Traitements médicamenteux.....	15
2.	Qu'est-ce que la Rilatine® ?.....	18
2.1.	Définition.....	18
2.2.	Mécanisme d'action.....	19
2.3.	Caractéristiques pharmacodynamique et pharmacocinétique.....	20
2.4.	Posologie et utilisation.....	22
3.	Les idées préconçues.....	23
3.1.	Préambule.....	23
3.2.	Quelles sont-elles ?.....	24
3.2.1.	« La prise de Rilatine® est une solution facile ».....	24
3.2.2.	« Les médicaments de l'hyperactivité sont récents ».....	25
3.2.3.	« La Rilatine® ne fonctionne pas, ce n'est que du commerce ».....	26
3.2.4.	« Le méthylphénidate n'est pas assez sûr ».....	27
3.2.5.	« Le méthylphénidate engendre beaucoup d'effets secondaires ».....	28
3.2.6.	« La prise de méthylphénidate engendre des comorbidités psychiatriques ».....	29
3.2.7.	« Les médicaments rendent les enfants toxicomanes ».....	29
4.	Les études réalisées sur la Rilatine® et l'addiction.....	30
4.1.	Les différentes variables prises en compte.....	30
4.2.	La relation entre l'âge du début de la prise et l'abus.....	36
4.3.	L'effet du méthylphénidate sur le cerveau.....	38
4.4.	L'abus et le détournement possible.....	39
5.	Le rôle du pharmacien dans cette problématique.....	41
6.	Conclusion.....	42
7.	Méthodologie.....	44
8.	Références.....	45

1. Introduction

La Rilatine[®] est un médicament qui depuis une dizaine d'années se fait de plus en plus connaître au sein de la population. Cela est dû au fait que les prescriptions de méthylphénidate, nom du principe actif de la Rilatine[®], ont augmenté de 33% entre 2007 et 2011 chez les moins de 18 ans en Belgique (CODE, 2017). Cette hausse de prescriptions a suscité la curiosité au monde médiatique entraînant l'écriture d'un grand nombre d'articles non scientifiques et scientifiques. Certains portant des titres provocateurs ou mal formulés ont ainsi remis en question la fiabilité et l'efficacité du traitement par Rilatine[®] dans la population. À partir de là est venue la question de recherche de ce mémoire qui s'intitule : « Au vu des idées préconçues à l'heure actuelle, existe-t-il une réelle addiction possible chez les enfants sous Rilatine[®] ? ». ».

Afin d'aborder ce sujet, ce mémoire sera tout d'abord constitué d'une introduction reprenant l'explication du TDAH (Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité), puis suivra un éclaircissement sur la Rilatine[®]. Ceci s'enchaînera avec le développement des idées préconçues et les études réalisées sur l'addiction et ce médicament. Enfin, pour terminer ce mémoire, il y aura une mise au point sur le rôle du pharmacien d'officine dans cette problématique et une conclusion.

1.1. Définition et classification du TDAH

Selon le Conseil supérieur de la santé Belge, suite à une réunion réalisée en 2021 par le ministre de la santé et des experts dans le domaine, le TDAH consiste en : « *un trouble neuro-développemental qui peut se manifester à différents stades de la vie et dont la caractéristique essentielle est un schéma persistant de déficit élevé de l'attention et/ou d'hyperactivité qui entraîne des problèmes de fonctionnement scolaire, professionnel ou social et relationnel* » (Conseil Supérieur de la Santé, 2021). En 2013, cette définition était tout à fait différente, ne mettant pas en avant que le TDAH pouvait être déclaré à plusieurs étapes de la vie. Cette adaptation de la définition tenant compte de la déclaration tardive du trouble montre que la perception et le diagnostic du TDAH est en constante progression et que les recherches continuent afin de mieux cerner en quoi consiste le TDAH.

Grâce au diagnostic (voir 1.4. Diagnostic), il existe, à l'heure actuelle, deux catégories différentes dans ce trouble qui sont appelées des présentations :

- Il existe le TDAH à présentation « *inattention prédominante* » qui se caractérise par une attention faible sur un exercice car cette tâche ne lui procure pas assez de stimulation positive pour le faire. D'autre part, cela se caractérise par une attention diminuée sur les événements quotidiens telles que retenir des détails, une difficulté de garder une attention soutenue, perdre des choses importantes ou être peu organisé, ... Ce critère d'inattention doit être rempli sur les 6 derniers mois alors que le critère hyperactivité/impulsivité (cf. infra) n'était pas présent sur cet intervalle de temps. Il est alors question de parler de TDA, c'est-à-dire le « trouble déficitaire de l'attention ».
- Le TDAH à présentation « *hyperactivité/impulsivité prédominante* » se définit, comme son nom l'indique, d'une personne hyperactive qui éprouve des difficultés à rester en place sur une chaise sans bouger, qui parle alors que quelqu'un d'autre a la parole, qui ne peut travailler ou jouer tranquillement, qui court partout à l'excès, qui réagit de manière directe et rapide sans réfléchir avant de dire ou faire quelque chose sans penser aux conséquences possibles de cet acte, ... Ce critère d'hyperactivité et d'impulsivité est en combinaison avec le TDA qui est toujours présent (CBIP, 2018) (ICD-WHO, 2021).

À côté de ces 2 présentations constituées de 3 paramètres assez rigides qui sont l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité, il existe une toute autre dimension non négligeable qui est le contrôle des émotions. Ces émotions peuvent, chez certaines personnes TDAH être très compliquées à gérer car une dérégulation de celles-ci les empêche de s'exprimer correctement par exemple. Ainsi, le TDAH doit être vu comme un ensemble de plusieurs dimensions hétérogènes (Posner, Polanczyk and Sonuga-Barke, 2020).

1.2. Historique et épidémiologie

Avant d'entrer dans les considérations scientifiques, décrivons tout d'abord l'histoire du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité.

Le TDAH a été décrit pour la toute première fois en 1845 par un médecin allemand du nom de Heinrich Hoffman dans un livre pour enfant intitulé « *Der Struwwelpeter* » traduit en français par « *Pierre l'Ébouriffé* ». Il aura fallu attendre 57 ans pour que George Still décrive – lors d'un congrès du « *Royal College of Physicians* » – une maladie dont la caractéristique principale était un défaut de moralité. Cette maladie était, pour lui, due à des lésions cérébrales

qui rendaient les enfants inattentifs, agités et surexcités. De plus, il avait ajouté que des facteurs environnementaux ou héréditaires pouvaient être la cause de ce comportement.

Dans les années 1917-1918, une épidémie de grippe avait engendré comme symptômes des post-encéphalites de l'agitation, de l'hyperactivité, de l'éveil facile, de l'inattention et de l'impulsivité. Ainsi, l'hypothèse de lésions cérébrales semblait se confirmer mais celle-ci n'a pas été prouvée durant les années qui suivirent. Par conséquent, le nom de cette maladie a été changé en « dysfonctionnement (dommage) minime cérébral » (Wolraich *et al.*, 2019).

Par la suite, comme il n'y avait aucune preuve de lésions cérébrales concernant ce trouble, il a été décrit différemment en appuyant plus particulièrement sur la dimension comportementale. Ainsi, cette maladie a été exposée comme une « réaction hyperkinétique des troubles de l'enfance ». Cette nouvelle définition a permis d'ajouter ce syndrome dans le DSM-II (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

En 1980, le DSM-III a de nouveau changé le nom de ce trouble en « trouble déficitaire de l'attention » car, au vu des études menées par Virginia et Douglas, il a été démontré que la déficience principale n'était pas l'hyperactivité mais l'inattention. Ensuite, dans le DSM-III Révisé, ils ont modifié la dénomination en trouble de l'inattention et/ou d'hyperactivité.

Enfin, dans le DSM-IV ainsi que dans le DSM-V, le TDAH a été sous-catégorisé en 3 « descripteurs » : inattentif, hyperactif/impulsif et une combinaison de ces derniers. De plus, il a été précisé que ces « descripteurs » étaient plutôt des présentations, c'est-à-dire que celles-ci peuvent changer au cours du temps en fonction de l'âge et du développement de la personne.

Quatre éléments permettent de différencier la classification DSM-IV et la DSM-V :

- Dans le DSM-V, pour la présentation hyperactivité/impulsivité et pour la présentation inattention, il est nécessaire pour un enfant d'avoir 6 critères dans chaque présentation pour être TDA/H en tant qu'enfant alors que pour les adolescents et les adultes il faut 5 critères par présentation (*Tableau 1 - voir 1.4. Diagnostic*),
- Le DSM-IV ne permettait pas de diagnostiquer un TDA/H chez un adulte,
- Les symptômes apparaissent avant l'âge de 12 ans et non plus 7 ans comme décrit dans le DSM-IV,
- Dans le DSM-V, il est maintenant possible d'avoir une association de TDAH et de certaines comorbidités comme le trouble de l'autisme seulement (Wolraich *et al.*, 2019).

Le TDAH est, à l'heure actuelle, la deuxième plus grande maladie psychiatrique chronique infantile avec une prévalence estimée à 6,5% chez les enfants (jusqu'à 12ans), 2,7% chez les jeunes (entre 12 et 18 ans) et 2,5% chez les adultes (Conseil Supérieur de la Santé, 2021). D'une part, cette augmentation du nombre de cas de TDAH est sûrement due au diagnostic qui se fait plus rapidement et plus précisément vu que ce trouble est de mieux en mieux connu par les médecins. D'autre part, cela peut aussi être dû à notre façon de vivre qui a complètement changé ces 60 dernières années. En effet avant, les classes étaient beaucoup plus petites et les enfants étaient plus encadrés de manière individuelle à l'école mais aussi à la maison vu que la maman restait au foyer. De plus, l'émergence des perturbateurs endocriniens peut aussi jouer un rôle dans la survenue de TDAH mais ce paramètre est assez controversé.

Notons toutefois que les garçons sont plus prédisposés à développer un TDAH que les filles avec un risque étant 4 fois supérieur. De plus, dans une famille ayant un adolescent avec un TDAH, il y a un risque 7 fois supérieur que son petit frère ou sa petite sœur développe un TDAH (CBIP, 2018).

1.3. Physiopathologie

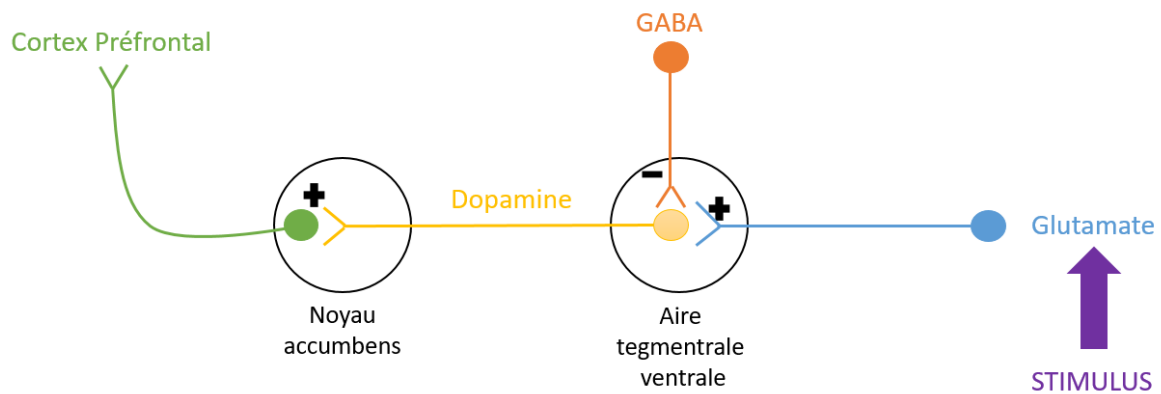
Plusieurs hypothèses de physiopathologie ont été émises au fil des années mais aucune n'a abouti à une réelle preuve scientifique de l'avènement du TDAH.

Une réelle cause n'a pas été formulée mais le TDAH possède une part de facteurs héréditaires et non héréditaires. Dans les facteurs non héréditaires, sont listés : la naissance prématurée, la prise d'alcool ou de substances illicites lors de la grossesse, un faible poids à la naissance, l'exposition à des toxines environnementales et une déficience psychosociale précoce (Posner, Polanczyk and Sonuga-Barke, 2020). De l'autre côté, de par l'étude de jumeaux homozygotes, les équipes de A.Thapar *et al.* ont pu mettre en évidence une héritabilité d'environ 75% grâce à plusieurs gènes ayant une association polymorphique avec le TDAH et dont plusieurs sont déjà connus comme étant impliqués dans des pathologies psychiatriques. De plus, les gènes détectés sont en relation avec les voies sérotoninergiques ainsi que les voies dopaminergiques (Verkuijl, Perkins and Fazel, 2015) (Thapar *et al.*, 2013).

Ces observations permettent de confirmer, un peu plus, une des hypothèses qui déclare que lorsqu'une personne a un TDAH, le système dopaminergique, dont une sous-catégorie s'appelle la voie de la récompense ou la voie de la motivation, est sous-nourrie. En temps normal, suite

à un stimulus, une production de glutamate arrive au niveau de l'air tegmentale ventrale qui, elle, produit de la dopamine et envoie un signal vers le noyau accumbens. Ensuite, à partir de ce noyau accumbens, des axones glutamatergiques sont projetés vers le cortex pré-frontal qui est responsable de l'exécution (*Figure 1*). Vu que la personne ne produit pas assez de dopamine pour combler son nombre élevé de transporteurs dopaminergiques, celle-ci n'arrivera pas à rester concentrée sur une tâche. Il y a donc un déséquilibre entre la quantité de dopamine produite et ses transporteurs. Les transporteurs dopaminergiques vont dès lors plus rapidement nettoyer la synapse de la dopamine et ainsi, cette neuro-hormone ne pourra pas transmettre son message de récompense ou de motivation (Vastag, 2001).

Figure 1: Schéma de la voie de la motivation



1.4. Diagnostic

Afin d'établir le diagnostic de TDAH, il existe 2 systèmes de classification qui sont le DSM-V et l'ICD-11 (International Classification of Diseases 11^{ème} révision). Le DSM-V est un livre qui reprend toutes les maladies et troubles mentaux. L'ICD-11 – ou en français la CIM-11 (Classification Internationale des Maladies 11^{ème} révision) – a été développée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) afin de pouvoir répertorier les différentes maladies qui existent. Ces 2 outils permettent aux professionnels de la santé de classer les maladies dont le TDAH.

Dans la classification DSM-V, se trouvent 5 critères diagnostiques pour conclure qu'une personne est atteinte d'un TDAH. Ces 5 éléments sont repris de A à E dans le *Tableau 1* ci-dessous :

Critères diagnostiques du DSM-5 pour le TDAH

A. D'abord, il doit y avoir présence de A.1 ou A.2 :

1. (A.1) Chez l'enfant, au moins 6 des 9 symptômes d'inattention suivants (au moins 5 chez l'adulte de 17 ans et +) :

- a. Ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs, le travail, etc. ;
- b. A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux ;
- c. Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement ;
- d. Souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs, ses travaux, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles ;
- e. A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités ;
- f. Souvent évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (p.ex. lecture) ;
- g. Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités ;
- h. Se laisse facilement distraire par les éléments de son environnement ou par ses propres pensées ;
- i. A des oublis fréquents dans la vie quotidienne (p.ex. livres pour faire les devoirs, rendez-vous) .

2. (A.2) Chez l'enfant, au moins 6 des 9 symptômes d'hyperactivité/d'impulsivité suivants (au moins 5 chez l'adulte) :

- a. Remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège, grouille ;
- b. Se lève souvent en classe, au bureau ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis ;
- c. Court ou grimpe partout dans les situations où cela est inapproprié (sentiment de ne pas pouvoir rester en place à l'âge adulte) ;
- d. A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir ;
- e. Agit souvent comme s'il était « monté sur ressorts » (p.ex. incapable de rester en place en classe, en réunion) ;
- f. Parle trop souvent ;
- g. Laisse échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée (termine les phrases de l'autre) ;
- h. A souvent du mal à attendre son tour (p.ex. pour parler ou en ligne) ;
- i. Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (p.ex. fait irruption dans les conversations ou dans les jeux).

B. Le début des symptômes doit se situer avant l'âge de 12 ans.

C. Les difficultés doivent s'exprimer dans au moins 2 sphères de vie différentes.

D. Ils doivent réduire la qualité ou nuire au fonctionnement de façon cliniquement significative dans au moins un environnement.

E. Les difficultés rapportées ne doivent pas être mieux expliquées par autre chose, tel qu'un autre trouble neurodéveloppemental ou un autre trouble de santé physique ou de santé mentale.

Si tous ces critères (A à E) sont remplis, on doit spécifier le type de TDAH que présente l'individu, c'est-à-dire :

- **De type mixte** si les critères A1 (d'inattention) et A2 (d'hyperactivité/impulsivité) sont présents depuis les 6 derniers mois.
- **De type inattention prédominante** si les critères A1 (d'inattention) sont présents depuis les 6 derniers mois, **mais non** les critères A2 (d'hyperactivité/impulsivité).
- **De type hyperactivité/impulsivité prédominantes** si les critères A2 (d'hyperactivité/impulsivité) sont présents depuis les 6 derniers mois, **mais non** les critères A1 (d'inattention).

On doit aussi spécifier le degré actuel de sévérité :

- **Léger** : Le seuil minimal de symptômes est présent. Ils interfèrent de façon mineure avec le fonctionnement.
- **Moderé** : Un nombre modéré de symptômes sont présents (entre léger et sévère). Ils interfèrent de façon modérée avec le fonctionnement.
- **Sévère** : Presque tous les symptômes sont présents. Ils interfèrent de façon marquée et sévère avec le fonctionnement.

Tableau 1: Critères diagnostiques du DSM-5 pour le TDAH

Source : Montérégie, 2020

Le premier critère est constitué de 2 points différents qui sont la présentation inattentive et la présentation d'hyperactivité/impulsivité. Pour chaque présentation, il est nécessaire d'observer au moins 6 des 9 symptômes pour les enfants et 5 pour les adolescents et les adultes. Si ce premier critère est confirmé pour les 2 points, alors il faut vérifier si les 5 autres critères sont aussi établis chez cette personne.

Le deuxième critère concerne le moment de l'apparition des symptômes qui doit être avant 12 ans.

Le troisième critère, quant à lui, permet de déterminer si ces comportements sont visibles dans un ou plusieurs environnements de vie différents. Si ces comportements se reflètent dans plus de deux environnements tels que la maison et l'école, alors ce critère est aussi coché pour le TDAH.

Le quatrième critère dit que les symptômes que la personne montre interfèrent réellement dans la vie de celle-ci et dans au moins un environnement, qui donc engendre une réduction du fonctionnement de la personne dans ce milieu, tel que la concentration à l'école, la socialisation,...

Le cinquième et dernier critère définit que ces différents problèmes ne doivent pas être dus à une autre pathologie comme la bipolarité ou autre (Montérégie, 2020).

Mais attention, il ne faut pas seulement se baser sur ces critères diagnostiques. Il s'agit d'une évaluation multidisciplinaire qui doit être réalisée par un spécialiste tel qu'un pédiatre ou neuro-pédiatre, afin de s'assurer que le diagnostic posé soit avéré. Le terme multidisciplinaire est primordial et englobe ainsi :

- Un test clinique et psychosocial complet du patient qui prend en compte son comportement et son évolution dans le temps, dans les différents secteurs¹ de la vie,
- Une observation du statut psychique du patient,
- Une anamnèse complète des antécédents prénatals, périnatals et familiaux,
- Une liste des problèmes psychiatriques et développementaux préexistants de la personne,
- Un bilan de la santé physique du patient dont l'accent est mis sur les signes vitaux tels que le système cardiovasculaire, thyroïdien, cutané et neurologique,
- Un résumé de la situation familiale, scolaire et sociale en reprenant ses nécessités et les problèmes adhérents. Afin d'aider les parents et enseignants à énoncer les informations utiles pour le diagnostic, il existe différentes échelles dont la « *Conner Rating Scale* » (Tableau 2) qui existe en plusieurs formats, pour l'enfant lui-même, pour les parents, ainsi que pour les enseignants. Ces questionnaires contiennent des phrases affirmatives avec une échelle allant de 0 à 3 ; 0 correspond au fait que ce comportement n'est pas fréquent et 3 qu'il est très fréquent (Conseil Supérieur de la Santé, 2013)(Wolraich *et al.*, 2019)(CBIP, 2018).

¹ Secteurs = école, maison, activités extra-scolaires...

Cependant, ces tests ne peuvent pas donner un résultat sûr à 100% mais ils sont à l'heure actuelle les plus fiables pour l'identification de TDAH. À côté de cela, il existe des tests neuropsychologiques qui complètent la mise au point du diagnostic, mais ils ne peuvent pas servir de critère diagnostique seul. Il y a aussi des examens cliniques tels que l'EEG (électroencéphalogramme) et la neuro-imagerie mais ceux-ci n'ont pas de preuves suffisantes afin d'entrer en compte dans le diagnostic de ce trouble. De plus, un test génétique ne serait pas probant vu qu'aucun modèle génétique n'a été démontré suffisant pour le diagnostic, même si le TDAH est héréditaire dans 76% des cas (Wolraich *et al.*, 2019).

Questionnaire de Conners pour les enseignants CTRS-R:S
(Conners Teachers Rating Scale-Revised : Short)

Nom de l'enfant _____ Sexe : M F | Date du test : _____
année mois jour

École : _____ Classe : _____ | Date de naissance : _____

Nom de l'enseignante : _____ | Âge : _____
ans mois

Voici une liste de problèmes courants que les élèves peuvent présenter à l'école. Veuillez coter chaque item selon le comportement de l'élève durant le dernier mois. Pour chaque énoncé, demandez-vous « À quel point était-ce un problème durant le dernier mois ? », puis encerclez la réponse la plus adéquate. Si le problème ne s'est pas présenté ou très rarement, encerclez 0; s'il s'est très souvent ou souvent présenté, encerclez 3. Encerclez 1 ou 2 dans les cas intermédiaires. VEUILLEZ RÉPONDRE À TOUS LES ÉNONCÉS. Merci.

	PAS VRAI DU TOUT (jamais, rarement)	UN PEU VRAI (à l'occasion)	ASSEZ VRAI (souvent)	TRÈS VRAI (très souvent)
1. Inattentif, facilement distrait	0	1	2	3
2. Provoquant	0	1	2	3
3. N'arrête pas de bouger, gigote, se tortille	0	1	2	3
4. Oublie ce qu'il/elle a déjà appris	0	1	2	3
5. Dérange les autres enfants	0	1	2	3
6. S'oppose activement ou refuse de se conformer aux demandes de l'adulte	0	1	2	3
7. Toujours en mouvement, agit comme s'il était propulsé par un moteur	0	1	2	3
8. Faible en orthographe	0	1	2	3
9. Incapable de rester immobile	0	1	2	3
10. Rancunier ou vindicatif	0	1	2	3
11. Quitte son siège dans la classe ou dans d'autres situations où il devrait rester assis	0	1	2	3
12. Gigote des mains et des pieds ou se tortille sur son siège	0	1	2	3
13. Ne lit pas aussi bien que la moyenne des enfants de sa classe	0	1	2	3
14. Courte capacité d'attention	0	1	2	3
15. Réplique, s'obstine avec les adultes	0	1	2	3
16. Porte attention seulement à ce qui l'intéresse vraiment	0	1	2	3
17. A de la difficulté à attendre son tour	0	1	2	3
18. Manque d'intérêt pour le travail scolaire	0	1	2	3
19. Distractivité ou durée d'attention problématique	0	1	2	3
20. Crises de colère, comportement explosif, imprévisible	0	1	2	3
21. Court partout ou grimpe de façon excessive dans des situations où cela n'est pas approprié	0	1	2	3
22. Faible en arithmétique	0	1	2	3
23. Interrompt autrui ou s'impose (i.e. fait irruption dans la conversation ou les jeux d'autrui)	0	1	2	3
24. A de la difficulté à jouer ou à s'embarquer dans un loisir calmement	0	1	2	3
25. N'arrive pas à terminer ce qu'il a commencé	0	1	2	3
26. Ne suit pas les consignes jusqu'au bout et n'arrive pas à terminer ses devoirs (cela n'est pas dû à un comportement oppositional ni à une incapacité de comprendre les consignes)	0	1	2	3
27. Excitable, impulsif	0	1	2	3
28. Agité, toujours en mouvement	0	1	2	3

Tableau 2: Exemple de questionnaire de Conners (ici pour les enseignants)
Source : <https://tdahbe.files.wordpress.com>

1.5. Traitements possibles

1.5.1. Traitements non médicamenteux

Lorsqu'un TDAH est diagnostiqué, il n'est pas toujours nécessaire de donner tout de suite un traitement médicamenteux (cf. 1.5.2. Traitement médicamenteux). Il existe aussi d'autres

traitements non pharmacologiques qui doivent être testés en premier lieu tels que la PEHP qui signifie « Programme d'entraînement aux habiletés parentales » et la psychoéducation dont la thérapie cognitivo-comportementale (TCC).

Il se trouve que de nombreuses études ont démontré l'efficacité du PEHP. Bien qu'il ait été démontré que le TDAH avait une part de génétique, la façon dont les parents se comportent avec leurs enfants a aussi un effet sur le comportement de l'enfant. Ainsi, le PEHP apporte un réel avantage à renouer un lien positif avec l'enfant et d'établir un meilleur bien-être familial. La base du PEHP est le renforcement positif qui consiste à féliciter l'enfant lors de comportements appropriés afin d'augmenter les comportements convenables et de diminuer les comportements inappropriés.

Il existe des séances de PEHP pour les parents qui s'organisent de manière individuelle ou par groupe. Lors d'une séance, les parents participent de manière active en proposant eux-mêmes des idées et en déterminant leurs objectifs en fonction de leurs besoins avec l'aide du thérapeute. Cette forme de thérapie fonctionne mais elle n'est pas encore très reconnue, or la combinaison de la PEHP et d'un traitement médicamenteux pourraient améliorer les symptômes TDAH pour les enfants entre 6 et 12 ans qui ont un trouble du comportement ou qui ont, en plus, un TDAH associé à ce comportement. (Hauth-Charlier and Clément, 2009).

Ensuite, la thérapie psychoéducative peut-être destinée à tous les enfants TDAH mais la TCC est plus indiquée chez les jeunes de 13 à 18 ans qui implique la personne TDAH directement alors que la PEHP est axée sur les parents et, en deuxième lieu, l'enfant indirectement via la reconnaissance du comportement positif. La TCC est une discipline utilisée pour apprendre aux individus à modifier leurs comportements indésirables en modifiant leur schéma de pensée. Cette thérapie possède trois dimensions importantes qui sont le cognitif, le comportement et les émotions. Les schémas de pensée et les interprétations des événements de la vie influencent grandement le comportement et les émotions d'une personne. Ainsi, le but de cette thérapie est d'apprendre des stratégies efficaces pour faire face à différents problèmes tout au long de la vie en changeant la mentalité et les comportements. L'implication des parents et des enseignants dans la TCC chez les jeunes ayant un TDAH, est nécessaire afin de pouvoir encadrer cette TCC hors des séances avec un psychologue ou psychiatre spécialisé dans ce domaine (Lambez *et al.*, 2020)(Conseil Supérieur de la Santé, 2021).

Ainsi, le TDAH doit être pris en charge de manière globale, c'est un tout. Le but n'est pas de savoir si l'enfant possède un TDAH très grave et qu'il faut tout de suite mettre en place un traitement médicamenteux. Il est surtout important de voir s'il y a des signes de TDAH et de constater s'il y a des conséquences négatives. Ensuite, il sera question de mettre des dispositions en place qui sont adaptées à l'enfant en fonction de ces conséquences négatives visibles dans la vie quotidienne. Les figures 2a et 2b montrent la démarche à suivre pour aider au mieux un enfant TDAH :

Figure 2a: Acheminement de la prise en charge de TDAH chez les enfants de 6 à 12 ans
 Source : "Conseil Supérieur de La Santé PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE ET NON MÉDICAMENTEUSE DU TDA/H MARS 2021 CSS N° 9547" n.d.

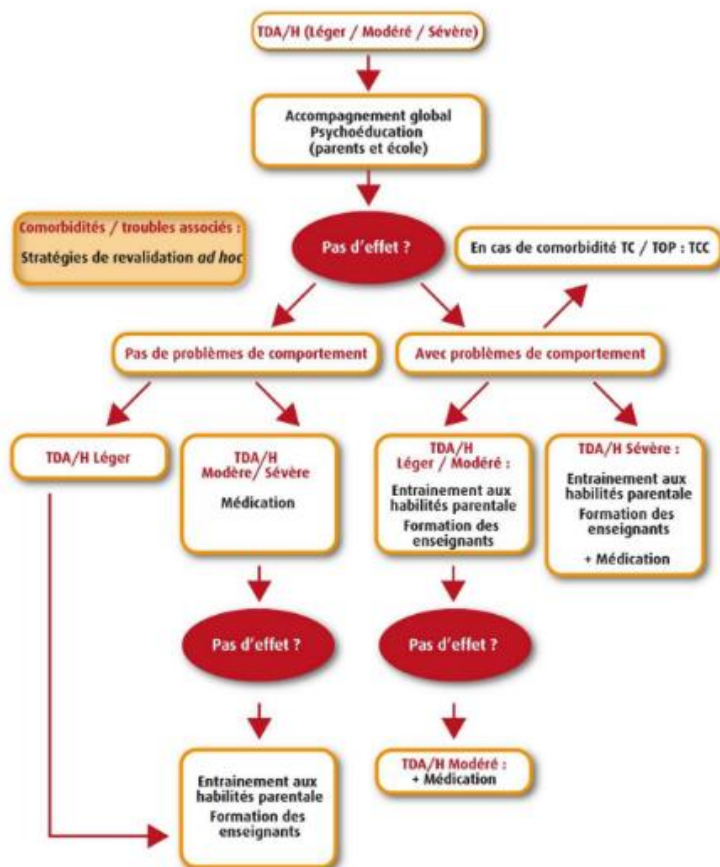
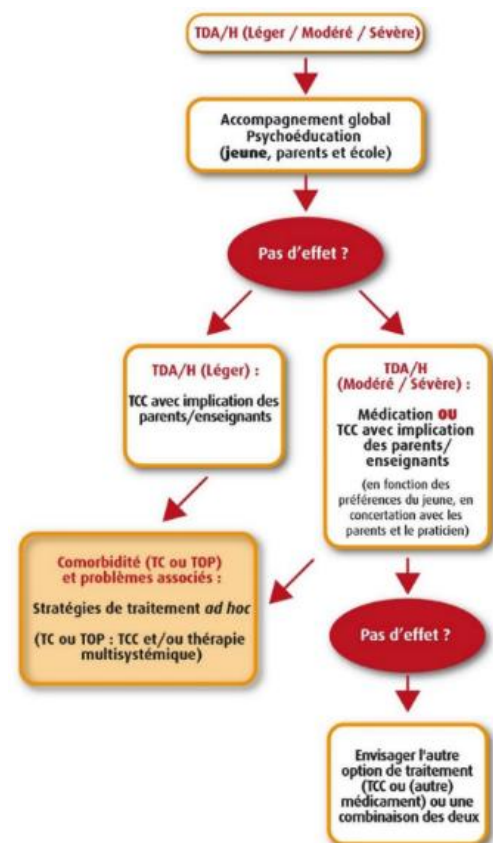


Figure 2b : Acheminement de la prise en charge de TDAH chez les jeunes de 13 à 18 ans
 Source : "Conseil Supérieur de La Santé PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE ET NON MÉDICAMENTEUSE DU TDA/H MARS 2021 CSS N° 9547" n.d.



1.5.2. Traitements médicamenteux

Une évaluation méticuleuse devra être réalisée avant d'instaurer un traitement médicamenteux et des alternatives non médicamenteuses doivent avoir été essayées au

préalable. Différents traitements ont été mis sur le marché au cours des dernières années mais aucun n'est curatif. À l'heure actuelle, il existe plusieurs médicaments qui permettent de diminuer les symptômes et de corriger les dysfonctionnements psychosociaux. Tout médicament pour le TDAH n'est prescrit qu'à partir de 6 ans ; avant cet âge, beaucoup de précautions s'imposent.

Dans les recommandations belges, les quatre traitements repris sont, d'abord, le méthylphénidate et l'atomoxétine qui sont les plus prescrits et, ensuite, la dexamphétamine et la guanfacine. Le méthylphénidate sera plus détaillé dans la section 2.

L'atomoxétine est le seul, avec la guanfacine, à ne pas être un psychostimulant. Il est un inhibiteur sélectif de la recapture de noradrénaline permettant une amélioration faible à modérée des symptômes d'impulsivité et de l'inattention dans le TDAH. A l'initiation du traitement, ce médicament montrera une efficacité après environ 4 semaines voir même 12 semaines de prise tout en ayant un effet plus prononcé les 12 premières heures suivant la prise du comprimé. De plus, l'atomoxétine offre aussi des effets favorables chez les enfants atteints du syndrome de Gilles de la Tourette mais ne permet pas de diminuer les effets des tics. Il est un médicament possédant un bon profil de sécurité pour ce syndrome. Cependant, il est recommandé, pour un traitement de longue durée, d'avoir un bon suivi psychique et cardio-vasculaire vu le risque d'augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Les effets secondaires tels que les nausées, la somnolence, le priapisme, des troubles hépatiques réversibles sévères et les idées suicidaires doivent être énoncés aux parents lors de la délivrance d'atomoxétine afin que ceux-ci puissent contacter le médecin si ces effets se montrent. En Belgique, ce médicament n'est pas remboursé par l'INAMI (Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité).

Ensuite, il existe aussi la dexamphétamine qui est très utilisée aux USA. Celle-ci est prescrite en préparation magistrale et est le deuxième choix depuis 2020 en Belgique. La dexamphétamine est une amine sympathicomimétique qui possède un effet stimulant central ainsi qu'un effet anorexigène. Il est donc nécessaire de bien vérifier la croissance, l'appétit et la fonction cardio-vasculaire des enfants qui prennent ce médicament. De plus, il est important d'arrêter ce traitement par pallier en diminuant progressivement la dose afin d'éviter une dépression vu son effet de stimulant central.

Dans la même catégorie se retrouve depuis peu la lisdexamfétamine. Cette molécule mise sur le marché depuis fin 2021 porte comme nom commercial Elvanse[®]. Elle est une prodrogue de la dexamphétamine (*Figure 3a et 3b*).

Elle a été commercialisée dans le but de permettre une alternative aux enfants de plus de 6 ans qui sont intolérants au méthylphénidate et qui ont un besoin d'un traitement médicamenteux ou dont le méthylphénidate génère une réponse thérapeutique insuffisante. Vu que ce médicament est très récent et ne possède que des preuves issues d'études de courte durée, une attention particulière lui est consacrée via une prescription par un spécialiste obligatoirement et un suivi très régulier de la croissance, du psychique et de la fonction cardiaque du patient. De plus, il existe du matériel RMA (Risk Minimization Activities) destiné aux professionnels de la santé. Ces RMA permettent de diminuer le risque de mésusage du médicament et d'effet indésirable en fournissant, par exemple, un guide précis du médicament pour les prescripteurs, un feuillet d'information pour les patients, un logo spécifique sur la boîte du médicament,... (CBIP, 2021a).

Figure 3a : Structure moléculaire de la dexamphétamine
Source : Pubchem

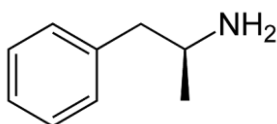
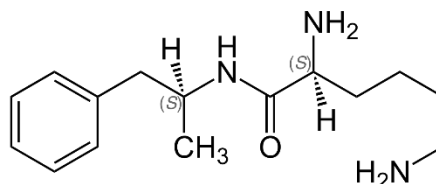


Figure 3b : Structure moléculaire de la lisdexamfétamine
Source : Pubchem



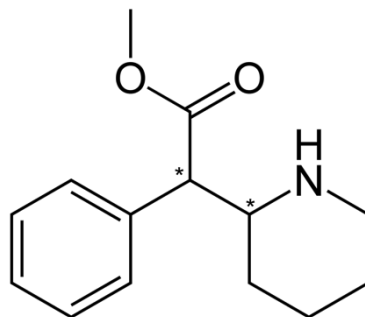
Enfin, il y a la guanfacine qui est un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques. Elle est recommandée chez les enfants de plus de 6 ans ne tolérant pas les stimulants ou chez qui les stimulants sont inefficaces. Son mécanisme d'action n'a pas encore été totalement élucidé mais ce médicament agirait en modulant directement la transmission synaptique de la noradrénaline sur les récepteurs α_2 -adrénergiques au niveau du cortex préfrontal et des noyaux gris centraux. Celle-ci a montré une efficacité supérieure à un placebo mais ne bénéficie d'aucune propriété psychostimulante et possède plusieurs effets indésirables conséquents tels que la somnolence, des convulsions, des tentatives de suicide, des hallucinations et des arythmies, c'est pourquoi l'agence européenne du médicament (EMA) demande des études supplémentaires (CBIP, 2018).

2. Qu'est-ce que la Rilatine® ?

2.1. Définition

La Rilatine® est le nom communément donné au médicament portant la DCI (Dénomination Commune Internationale) de méthylphénidate (*Figure 4*). Il existe d'autres noms commerciaux pour cette molécule qui sont : Concerta®, Equasym® et Medikinet®. Cette molécule thérapeutique est prescrite aux enfants à partir de l'âge de 6 ans (CBIP, 2021b).

*Figure 4 : Structure moléculaire du méthylphénidate
Source : Pubchem*



La structure moléculaire du méthylphénidate possède deux centres de chiralité marqués par les astérisques, il y a donc 4 stéréo-isomères possibles. La forme administrée est le mélange racémique de D/L-thréo-méthylphénidate mais l'énantiomère possédant la plus grande activité pharmacologique est le D-thréo-méthylphénidate (Gahr and Plener, 2016).

Cette molécule est un sympathicomimétique indirect apparenté aux amphétamines. Le traitement à usage prolongé (plus de 12 mois) n'a pas encore été évalué dans les études réalisées mais un bilan annuel du traitement et de son effet doit être réalisé. Une fois la puberté finie, il est possible d'arrêter le traitement d'un commun accord entre le patient et le médecin.

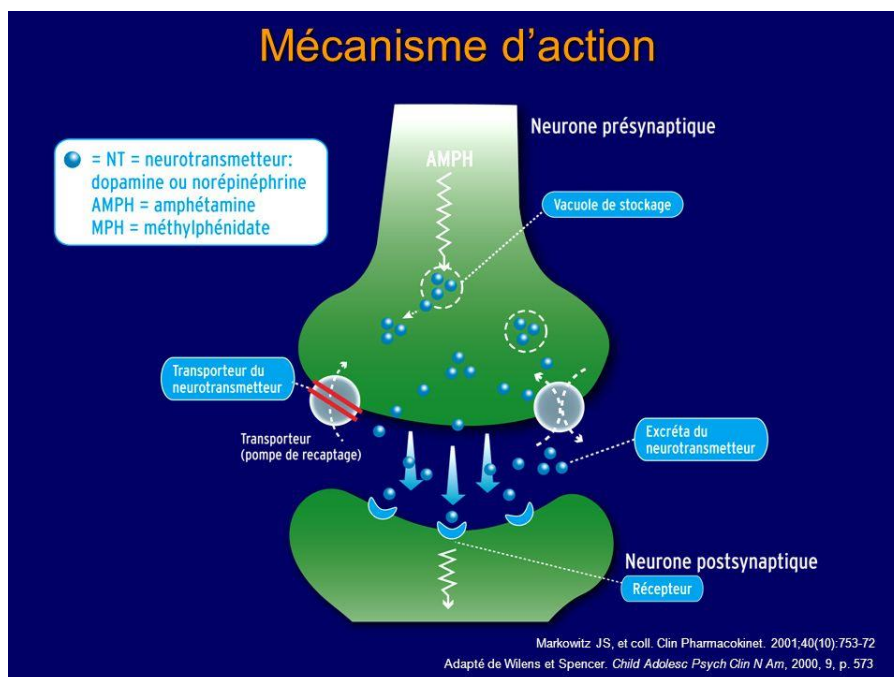
Les effets indésirables les plus fréquents sont la nervosité et l'insomnie qui peuvent s'estomper tout seul après quelques semaines de traitement ou lorsqu'une diminution de la dose est appliquée. Ensuite, les effets indésirables fréquents sont la diminution de l'appétit, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales qui peuvent eux aussi disparaître avec le temps et ceux-ci peuvent aussi être diminués lorsque le médicament est pris pendant un repas. Dans les effets indésirables rares, se trouve l'effet « *zombie-like* » qui, lorsqu'il persiste, est la cause

d'arrêt du médicament (CBIP, 2021b). De la tachycardie ou des palpitations cardiaques peuvent survenir plus rarement, mais dans ce cas une consultation chez le médecin est nécessaire afin d'éviter tout problème cardiaque grave (Urban and Gao, 2015).

2.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du méthylphénidate n'est pas encore totalement élucidé mais on sait déjà que celui-ci est similaire à celui des amphétamines. Cette molécule agit de façon à augmenter la transmission de catécholamines dans la fente synaptique en bloquant les transporteurs présynaptiques de la dopamine et de la noradrénaline (aussi appelée norépinephrine) qui normalement recapture les deux catécholamines ci-dessus, afin de les recycler (*Figure 5*). La quantité de dopamine au niveau du striatum, du cortex préfrontal et du noyau accumbens est ainsi augmenté grâce au méthylphénidate. La différence avec les amphétamines est que celles-ci vont, en plus du blocage des transporteurs, augmenter l'efflux de la dopamine (CBIP, 2021b) (Posner, Polanczyk and Sonuga-Barke, 2020) (Shellenberg *et al.*, 2020).

*Figure 5 : Schéma du mécanisme d'action du méthylphénidate.
Source : Markowitz JS et al., 2001*



Plusieurs études ont essayé de comprendre le rôle des récepteurs D1, D2 et μ -opioïde dans l'activité du méthylphénidate mais ne sont pas encore arrivées à une conclusion claire (Shellenberg *et al.*, 2020).

Par contre, dans l'étude de Venkatamaran *et al.*, des tests ont été réalisés sur des rats afin de mieux comprendre le rôle de ces récepteurs D1 et D2. Ils ont suggéré que, suite à l'exposition chronique de méthylphénidate, l'antagonisme de la dopamine spécifique des D1 et D2 module les réponses neuronales du noyau caudé. Le noyau caudé fait partie des noyaux gris centraux avec le globus pallidus et le putamen. Il est impliqué dans le circuit moteur et possède 2 types de récepteurs sur ses neurones épineux moyens qui sont les récepteurs D1 excitateurs et les récepteurs D2 inhibiteurs. Suite aux résultats de l'étude, qui postule que l'antagonisme du D1 engendre une atténuation de l'effet du méthylphénidate, ils ont conclu d'une part que les récepteurs D1 activés par le méthylphénidate possèdent un rôle dans l'expression de la sensibilisation comportementale. D'autre part, les récepteurs D2 ont un effet opposé en augmentant l'effet de la molécule. Ainsi, lors d'exposition chronique au méthylphénidate, les neurones D1 et D2 ont un effet synergique de type *push-and-pull*, c'est-à-dire que lorsqu'un fonctionne de trop, l'autre permettra de contrebalancer la tendance (Venkataraman, Claussen and Dafny, 2017).

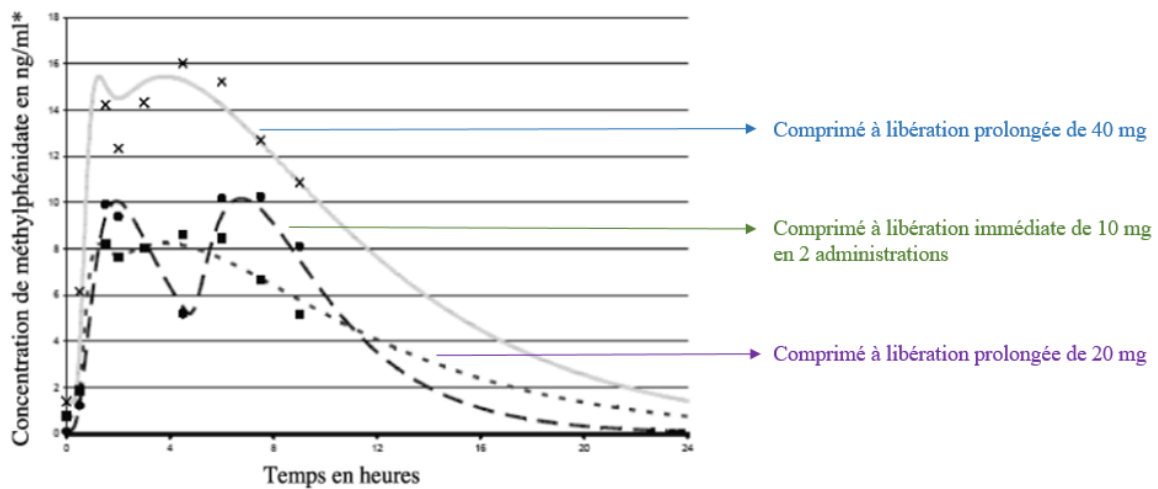
2.3. Caractéristiques pharmacodynamique et pharmacocinétique

Concernant ses propriétés pharmacodynamiques – comme dit plus haut – il n'est pas encore tout à fait clair comment le méthylphénidate agit mais il est certain que celui-ci est un psychostimulant léger qui influence principalement les fonctions mentales et non pas motrices. Il serait donc un inhibiteur de la recapture de la dopamine mais aussi de la noradrénaline. Par contre, son effet thérapeutique serait surtout lié à l'inhibition des transporteurs de recapture de dopamine dans le striatum. Le fait de bloquer ces transporteurs augmente la quantité de dopamine extracellulaire dans la fente synaptique. Cette inhibition est réversible et dose-dépendante.

Concernant ses propriétés pharmacocinétiques, il y a tout d'abord l'étape de l'absorption de la molécule qui se nomme plus précisément le chlorhydrate de méthylphénidate. Celle-ci est plus rapidement absorbée lors de la prise de nourriture simultanée et sa biodisponibilité systémique reste de l'ordre que de 30% dans toute situation confondue, avec ou sans aliments.

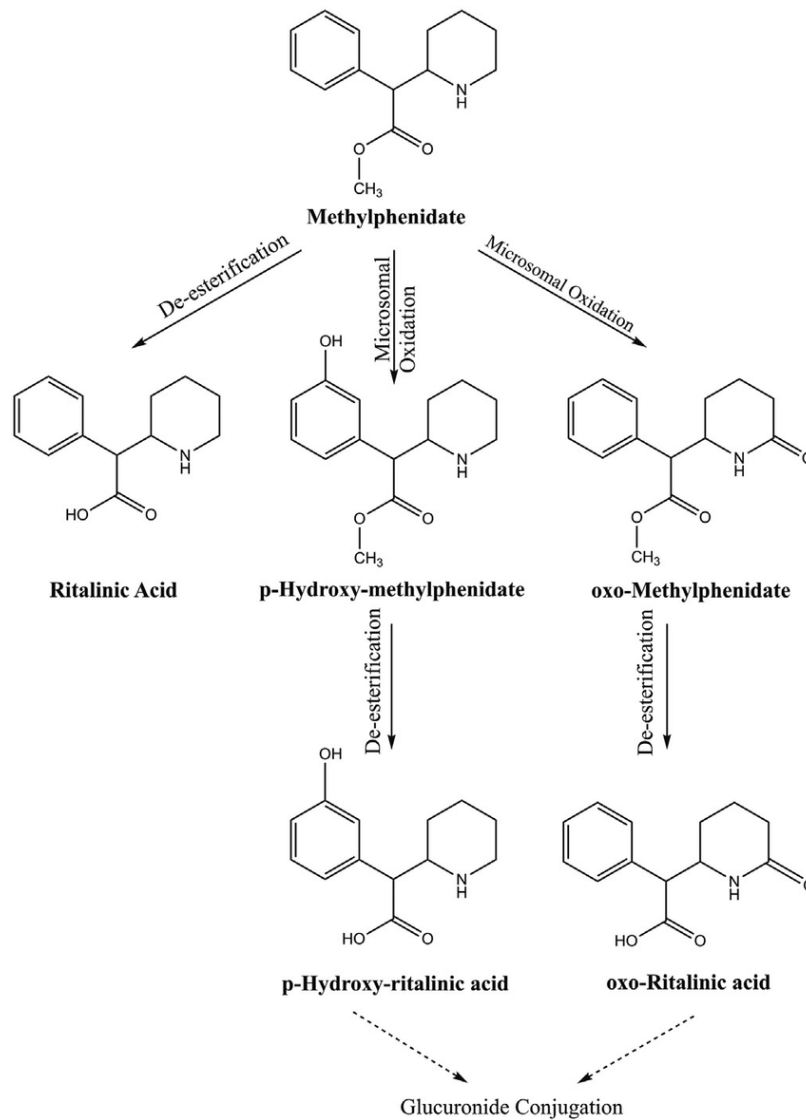
Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes une à trois heures après l'administration de la forme à libération continue, il est donc nécessaire de prendre un comprimé toutes les 4h environ. Or, pour la forme à libération modifiée, il se dessine 2 pics à intervalles de 4h. Ces 2 pics peuvent être comparés à la prise de 2 comprimés par jour de méthylphénidate à libération continue avec des fluctuations de concentrations moins grandes, ce qui permet une stabilisation des concentrations plasmatiques. Le premier pic de concentration arrive 1 à 2h après la prise du comprimé et le deuxième pic, un peu plus grand, se montre environ après 4 à 5h (*Figure 6*).

Figure 6 : Concentrations plasmatiques moyennes de méthylphénidate -mesurées et extrapolées- chez des enfants présentant un TDAH, au bout de 7 jours d'administration de 3 différentes doses quotidiennes
 Source : <https://ch.oddb.org/fr/gcc/fachinfo/reg/57295/chapter/kinetic>



Ensuite, se déroule la distribution où les molécules du principe actif sont réparties entre le plasma et les érythrocytes afin d'être transportés aux endroits d'action. L'activité thérapeutique est due à l'énantiomère D-thréo-méthylphénidate. Par après, le méthylphénidate est métabolisé via une déstérification en acide α -phényl-2-pipéridine-acétique et une très petite partie sera hydroxylée en hydroxyméthylphénidate et en acide hydroxyrilatinique (*Figure 7*). Enfin, ces métabolites sont éliminés 48 à 96h après la prise via les urines à hauteur de 78-97% et via les selles à hauteur de 1-3%. De plus, il y a moins de 1% de méthylphénidate qui se trouvera de manière inchangée dans les urines (CBIP, 2021b) (Shellenberg *et al.*, 2020).

Figure 7 : Métabolisation du chlorhydrate de méthylphénidate
 Source : Loureiro-Vieira, S. et al. (2017)



2.4. Posologie et utilisation

Avant d'initier le traitement, il est nécessaire de réaliser un bilan cardio-vasculaire (fréquence cardiaque et tension artérielle). De plus, l'élaboration d'une anamnèse exhaustive du patient devra être réalisée. Celle-ci comprendra tous ses antécédents familiaux et personnels sur le plan médical et des traitements concomitants. Enfin, une fois la décision de la prise du médicament, il sera nécessaire de suivre le pouls, la pression artérielle, la taille et le poids de l'enfant avant le début du traitement et puis tous les 6 mois.

Pour commencer le traitement, il est recommandé, en Belgique de débiter avec 0,25 à 0,5 mg/kg/jour (5 à 10mg/jour) pour la forme à libération continue. Il est possible d'augmenter les doses jusqu'à maximum 1 mg/kg/jour (60 mg/jour) en 2 ou 3 prises par jour. La plupart du

temps, les médecins débutent avec des doses de 10 mg pour les enfants pesant 20 à 40 kg et pour les plus de 60 kg ils prescrivent alors une dose de 15 mg toutes les 4 heures. Pour les formes à libération prolongée, il est conseillé de commencer avec des doses de 18 à 20 mg/jour en allant jusqu'à maximum 40 à 54 mg/jour en 1 prise par jour. En règle générale, les médecins ne dépassent pas la dose maximale de 1 mg/kg.

Si les posologies initiales ne sont pas suffisantes, il est possible d'augmenter les doses à hauteur de 5 à 10 mg par palier chaque semaine jusqu'à obtention de l'effet voulu en fonction des besoins du patient et de sa réponse clinique à la molécule.

Pour les enfants qui ne savent pas avaler les gélules de Rilatine® ; il est possible de saupoudrer le contenu de la gélule sur une compote ou un yaourt afin de faciliter l'administration du médicament. Attention, il ne peut pas être en contact avec de la nourriture chaude, ce qui diminuerait son efficacité.

Il est conseillé de prendre la dernière dose journalière avant 18h si le patient a des problèmes d'endormissement vu l'effet stimulant du méthylphénidate (CBIP, 2021b).

3. Les idées préconçues

3.1. Préambule

Lorsque les parents font face au diagnostic de TDAH et qu'un traitement est proposé, ceux-ci se posent beaucoup de questions sur la « maladie » ainsi que sur le traitement. Ces questions pourront être en grande partie répondues par un spécialiste tel qu'un neuro-pédiatre ou pédopsychiatre mais certaines ne seront peut-être pas abordées par oubli de la part des parents lors du premier entretien. La plupart se redirige alors le plus souvent vers internet. Ils peuvent, via ces lectures, mal interpréter certains propos ou alors trouver des informations erronées sur des forums portant des titres comme « Vous droguez votre enfant ! »,... Les parents vont de ce fait prendre peur concernant le traitement que leur enfant devra prendre pour une durée encore indéterminée à ce stade. Certains ne voudront pas donner le traitement à leur enfant ou d'autres ne seront pas très compliants à l'administrer.

Afin de pouvoir rassurer ces parents ainsi que les personnes travaillant dans le secteur de la santé, voici les idées préconçues tirées des endroits les plus consultés sur le net et les plus

souvent entendues concernant la prise de Rilatine®. Ces préjugés seront, tout au long de ce chapitre, confirmés ou réfutés à l'aide d'arguments scientifiques permettant de préciser la réalité des faits.

3.2. Quelles sont-elles ?

3.2.1. « La prise de Rilatine® est une solution facile »

Beaucoup de personnes pensent que la prescription de Rilatine® est rapide et simple pour un médecin lorsqu'un enfant possède de moins bons résultats à l'école et que celui-ci est turbulent. Ceci serait la solution pour les parents et pour les enseignants car l'intelligence est quelque chose de très central dans la société actuelle. Ainsi, l'utilisation de psychostimulants qui augmentent les capacités intellectuelles serait la solution mais cela engendre une grande pression sur les enfants qui se sentent mis à l'écart car ils seraient moins intelligents. Cela diminue la diversité entre les enfants qui, pourtant, est une valeur à leur apprendre afin d'éviter le jugement de leurs pairs (Gahr and Plener, 2016). La prescription de Rilatine® ne se fait pas aussi rapidement et pas exclusivement pour ces deux raisons, le bulletin scolaire et la turbulence peuvent être un point de départ à la recherche de solution, mais cette solution n'est pas une administration directe de Rilatine®. Tout d'abord, il faut réaliser un diagnostic chez un spécialiste afin de comprendre ce qui se passe chez cet enfant. Ce diagnostic étant pluridisciplinaire et assez long, il faut, en premier lieu, trouver la ou les causes qui pourraient expliquer le comportement turbulent de l'enfant tels que des problèmes de communication, familiaux, environnementaux,... Ensuite, si une cause est décelée, alors des méthodes non médicamenteuses (aide spéciale en classe si problème de compréhension, aide didactique, thérapie familiale...) peuvent être mise en place comme expliqué plus haut au point 1.5.1. Traitement non médicamenteux. Si celles-ci améliorent la situation, alors cela est magnifique et aucune aide médicamenteuse ne sera nécessaire. Si aucun de ces conseils n'améliore significativement la situation, lorsqu'un diagnostic clair est déclaré, d'autres mesures peuvent être prises. Celles-ci peuvent être les mêmes en combinaison avec l'administration d'un traitement médicamenteux qui est le plus souvent le méthylphénidate si un TDAH est diagnostiqué.

3.2.2. « Les médicaments de l'hyperactivité sont récents »

Une des premières idées est que « *les médicaments de l'hyperactivité sont récents* ». Ceci est faux vu que ces médicaments et plus précisément le méthylphénidate a été découvert en 1944 par le biochimiste italien Leandro Panizzon. Il a tout d'abord testé cette molécule sur lui-même mais cela ne lui procurait aucun effet. Il a ensuite fait tester la molécule à sa femme qui, elle, trouvait que cela lui procurait une certaine vivacité et lui permettait de mieux jouer au tennis car celle-ci souffrait d'hypotension. Vu que sa femme se prénomait Rita, il a donc appelé ce médicament la Ritaline® et qui, en Belgique, a pris le nom de Rilatine® (Gahr and Plener, 2016). Ces effets opposés chez deux personnes différentes permettent de mettre en évidence un paradoxe concernant le méthylphénidate. Lorsqu'un individu est atteint de TDAH, la prise de ce médicament permet une plus grande concentration et occasionne un effet calmant alors que la prise chez une personne non TDAH n'engendrera pas une expérience plaisante. C'est seulement dans les années 1960 qu'il a été donné aux enfants atteints de TDAH, et au fur et à mesure des années, beaucoup de pays ont autorisé la mise sur le marché de cette molécule (Vastag, 2001) (Agropolis Museum, 2006).

Depuis ces années, beaucoup d'études et de méta-analyses ont été réalisées sur ce médicament et plusieurs sont encore en cours. Les chercheurs sont toujours en pleine investigation afin de mieux comprendre le mécanisme d'action de cette molécule mais vu ce grand nombre d'études, cela rend le méthylphénidate le médicament psychopharmacologique le plus analysé (Gahr and Plener, 2016). À l'heure actuelle, il est sûr que le méthylphénidate aide à diminuer les symptômes du TDAH mais la façon dont il fonctionne réellement est toujours une énigme. Les chercheurs sont souvent confrontés à des difficultés pour faire ces études vu que les essais cliniques sur les enfants sont très restreints et strictement réglementés pour des raisons éthiques, ce qui limite donc les recherches. Les études doivent donc souvent être réalisées sur des animaux tels que des rats mais ceux-ci ne sont pas similaires à 100% aux humains, ce qui ne permet pas d'obtenir des conclusions sûres et extrapolables à l'Homme. Par exemple, la pharmacocinétique du méthylphénidate ne se déroule pas de la même manière chez les 2 espèces, c'est-à-dire que la molécule est principalement dégradée par désestérification chez l'Homme alors que chez le rat c'est l'hydroxylation aromatique qui prédomine (Loureiro-Vieira *et al.*, 2017).

Cependant, le type d'études manquant dans le monde scientifique concernant la prise de méthylphénidate, sont les recherches axées sur les effets à long terme de la prise de ce

médicament sur le cerveau jeune. La pénurie de ce type d'études est due au fait que celles-ci coûtent très cher, sont laborieuses et prennent beaucoup de temps. Or, celles-ci sont cruciales afin de mieux conseiller la prise de ce médicament et de comprendre le réel mécanisme d'action du méthylphénidate (Loureiro-Vieira *et al.*, 2017).

3.2.3. « La Rilatine® ne fonctionne pas, ce n'est que du commerce »

Cette idée que le méthylphénidate ne fonctionne pas est fausse. Tout d'abord, depuis le temps que ce médicament est disponible dans les pharmacies, il aurait déjà été retiré du marché si celui-ci ne fonctionnait réellement pas. Ensuite, comme dit un peu plus haut, le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé mais la recherche a déjà permis de savoir que le méthylphénidate bloquait les transporteurs présynaptiques de la dopamine et de la noradrénaline (Shellenberg *et al.*, 2020).

Ensuite, des études d'imagerie par résonance magnétique ont montré que de faibles doses de méthylphénidate activent aussi bien les zones frontales que striatales du cerveau chez les patients TDAH alors que ces mêmes doses activent les zones frontales tout en désactivant les zones striatales chez des adultes et enfants sains. Ceci a suggéré que les personnes TDAH possèdent un déficit de connexion fronto-striatale, appelé la théorie de l'hypo-fonction préfrontale. Cela a été confirmé par d'autres études qui ont montré qu'il y a une libération dopaminergique moindre chez les personnes TDAH et que le méthylphénidate permet de rétablir ce déficit de connexion fronto-striatale (Urban and Gao, 2015).

De plus, plusieurs études ont été analysées dans une méta-analyse réalisée par Storebo *et al.* Ceux-ci ont pu conclure que l'administration du méthylphénidate permettait une amélioration du comportement et des symptômes du TDAH. Cependant, beaucoup de biais ont été reportés dans ces différentes études tels que le manque d'hétérogénéité et le manque de blinding. De plus, la durée des études était souvent assez courte ce qui a donc encouragé les chercheurs à motiver leur avis. Il serait nécessaire de réaliser des études randomisées de plus longue durée avec un comparateur placebo. Ils sont persuadés que ce type d'études permettrait de mieux de confirmer des décisions prises sur le traitement du TDAH par méthylphénidate (Storebø *et al.*, 2015).

3.2.4. « Le méthylphénidate n'est pas assez sûr »

Un autre préjugé concernant cette molécule est que « le méthylphénidate n'est pas assez sûr ». Les parents ont peur d'administrer ce médicament car ils pensent qu'il n'y a pas assez de sécurité autour de ce médicament.

Des études de toxicité à court terme ont été réalisées dans les laboratoires scientifiques et l'équipe de chercheurs de *S. Teo* ont donné des doses élevées de méthylphénidate afin de savoir quels effets étaient perçus chez ces animaux. Ce type d'études est à l'heure actuelle beaucoup plus réglementé que lors de la réalisation de ces tests en 2002 mais ceux-ci permettent quand même de mettre en évidence plusieurs points abordés ci-après. Dans cette étude, ils ont administré durant 90 jours, à 5 groupes d'animaux, 5 dosages différents de méthylphénidate (0 ; 2 ; 20 ; 50 et 100 mg/kg en 2 prises par jours). D'une part, ils ont pu ainsi trouver la dose la plus faible avec effet indésirable (LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level) qui se trouve à 50 mg/kg. A ce dosage des effets toxicologiques réversibles sont observés. D'autre part, la dose sans effet nocif observé, (NOAEL = No Observed Adverse Effect Level) se trouve à 20mg/kg par jour. Cela veut dire qu'à ce dosage et en-dessous de celui-ci, aucun effet indésirable significatif ne sera observé (Teo *et al.*, 2002).

Afin de mieux comprendre ces valeurs, il est possible de confronter en parallèle les posologies données aux patients TDAH :

Dose donnée en début de traitement de TDAH	0,25 à 0,5 mg/kg/j	/
Dose maximale donnée en cours de traitement	2 mg/kg/j	/
LOAEL	50 mg/kg/j	Ceci est 100 fois supérieur à la dose minimale et 25 fois supérieur à la dose maximale réellement administrée
NOAEL	20 mg/kg/j	Ceci est 40 fois supérieur à la dose minimale et 10 fois supérieur à la dose maximale réellement administrée.

Tableau 3: Comparaison de doses de méthylphénidate

Il faudrait donc administrer au moins 10 fois plus de comprimés de méthylphénidate par rapport à la posologie conseillée à un enfant atteint de TDAH pour voir apparaître des effets néfastes.

Les cas de toxicité aiguë lors de surdosage déjà rapportés aux États-Unis étaient principalement observés chez des personnes adultes qui abusaient du méthylphénidate par voie intraveineuse ou intranasale et non pas dans un contexte thérapeutique. Les effets signalés étaient principalement de l'hallucination, de la paranoïa, des psychoses et des altérations du fonctionnement cognitif. Lors de surdosage très élevé, de la nécrose tissulaire peut apparaître et lors de surdosage modéré, des problèmes tels que la tachycardie, l'hypertension, les tremblements et les vertiges ont été observés (Gahr and Plener, 2016).

3.2.5. « *Le méthylphénidate engendre beaucoup d'effets secondaires* »

Un autre jugement est que « *le méthylphénidate engendre beaucoup d'effets secondaires* ». Certes, il existe plusieurs effets secondaires possibles suite à la prise de Rilatine[®] mais cela est tout à fait commun qu'un médicament possède des effets indésirables. Lors d'études, la balance bénéfice/risque du médicament a été évaluée et a été jugée positive ce qui a permis au médicament d'être mis sur le marché. Grâce à ces études, les médecins peuvent à l'heure actuelle prescrire du méthylphénidate lors du diagnostic de TDAH.

Il est tout de même nécessaire de réaliser un bilan cardiaque complet du patient avant d'administrer le médicament afin de s'assurer qu'un problème cardiaque préexistant tel qu'une occlusion artérielle, une arythmie, une maladie cardiaque congénitale ou autres ne puissent être aggravées avec le médicament. Les effets indésirables décrits dans la notice du médicament tels que l'anxiété et l'irritabilité sont, à long terme, sans danger selon Krinzinger suite à une revue systématique qu'il a réalisée. Dans cette revue systématique, le chercheur a repris tous les effets indésirables de type neuropsychiatrique concernant la prise de méthylphénidate et a résumé toutes les études qui ont analysé ces effets. Il est arrivé à la conclusion, avec son équipe, qu'il est nécessaire d'obtenir plus d'études au long terme pour certains effets indésirables tels que les troubles du sommeil qui possèdent une forte interaction avec le TDAH et le méthylphénidate. Ces futures études permettront de trouver les possibles conséquences après arrêt du traitement. Cette revue a permis de démontrer qu'il n'y a pas que des effets

neuropsychiatriques négatifs mais aussi des positifs grâce au traitement par méthylphénidate tel qu'une diminution du nombre de suicides des personnes TDAH (Krinzinger *et al.*, 2019).

Par contre, il est normal que certaines personnes souffriront plus d'effets indésirables que d'autres. Si certains effets secondaires se présentent et sont dérangeants ou alarmants, il est toujours possible de voir le médecin spécialiste pour adapter la posologie du méthylphénidate. Une autre alternative est de passer à une forme à libération prolongée, voir même de changer de traitement et passer à un autre psychostimulant (Kraut *et al.*, 2013) (CBIP, 2021b).

3.2.6. « *La prise de méthylphénidate engendre des comorbidités psychiatriques* »

Dans cette même optique d'effets indésirables, il est parfois dit que « *la prise de méthylphénidate engendre des comorbidités psychiatriques* ». Ceci est faux mais il est vrai qu'il existe une cooccurrence de TDAH et de troubles psychiatriques qui sont décelés en même temps ou à un intervalle certain mais le méthylphénidate n'en est pas la cause. Souvent lorsqu'un problème se développe, une série de tests est réalisée et ainsi un trouble psychiatrique peut être découvert en même temps que le TDAH. Par contre, si un patient a des antécédents de dépression, d'anorexie mentale, de manie,... il est contre-indiqué de prescrire du méthylphénidate à ces personnes selon l'EMA. De plus, il est possible de diagnostiquer un TDAH de manière faussée alors que la personne ne souffre pas de ce trouble mais plutôt d'une dépression profonde ou d'anxiété majeure. Il est donc essentiel de réaliser tous les différents tests diagnostiques pour s'assurer que celui-ci soit le bon afin de traiter avec le bon médicament (Kraut *et al.*, 2013) (Loureiro-Vieira *et al.*, 2017).

3.2.7. « *Les médicaments rendent les enfants toxicomanes* »

Une autre idée est que « *les médicaments rendent les enfants toxicomanes* ». Tout d'abord, afin de bien cerner ce que veut dire la dépendance, la toxicomanie et l'addiction, voici une explication afin de distinguer la nuance entre ces termes.

La dépendance se définit par un assujettissement à une drogue qui, lorsqu'elle est arrêtée, se manifeste par des symptômes psychiatriques et physiques cliniquement significatifs. La toxicomanie, elle, est l'habitude de consommer des substances de manière inadaptée, régulière

et en grande quantité pouvant engendrer une dépendance. L'addiction est un synonyme de la toxicomanie (Gahr and Plener, 2016)(Larousse, 2022).

Afin de préciser le contexte de la toxicomanie dans ce mémoire, voici quelques précisions : il s'agit de la prise de méthylphénidate par un enfant diagnostiqué TDAH et qui, suite à une prise prolongée, demande un ou plusieurs comprimés supplémentaires. En vue de vérifier cette idée préconçue, le point 4 ci-dessous développe les études réalisées sur l'addiction et la Rilatine®.

4. Les études réalisées sur la Rilatine® et l'addiction

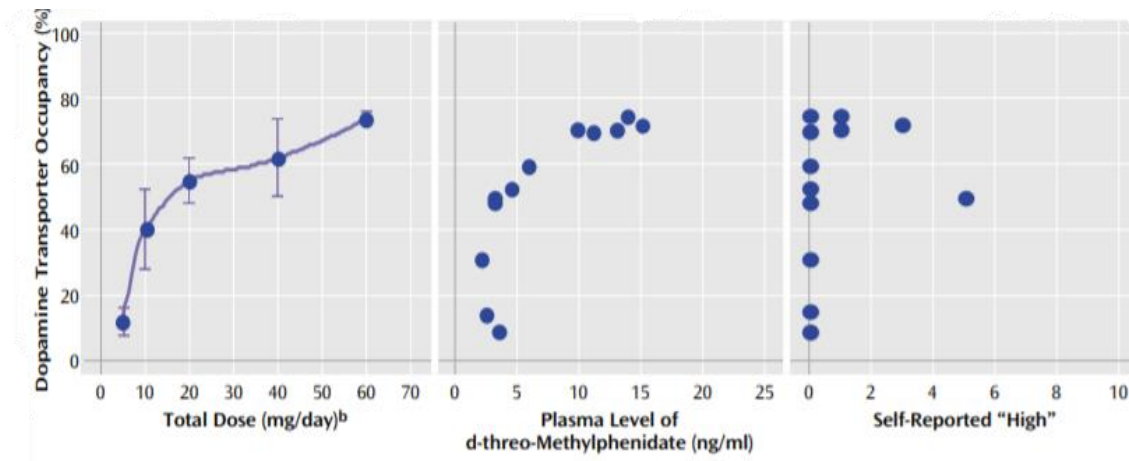
4.1. Les différentes variables prises en compte

La Rilatine® a souvent été et est toujours mise en cause pour l'avènement de possibles effets addictifs suite à sa prise car cette molécule augmente la quantité de dopamine extracellulaire en bloquant les transporteurs à la dopamine. Ceci engendre une augmentation de la dopamine au niveau du noyau accumbens qui lui serait le point de départ des effets de renforcements d'abus de drogue. La cocaïne agissant de la même manière a ainsi poussé les chercheurs à vérifier si les effets d'abus sont aussi possible avec le méthylphénidate (Volkow and Swanson, 2003). De plus, la Rilatine® étant un médicament classé dans les stupéfiants, augmente encore plus les inquiétudes légitimes concernant le risque addictif de ce médicament. Vu que le méthylphénidate est classé dans les stupéfiants cela attire les toxicomanes à tester cette molécule mais celle-ci étant disponible sous forme des comprimés oraux, ces personnes les broient et se l'administrent par voie intranasale ou intraveineuse. Par contre, aux doses cliniquement utilisées c'est-à-dire des comprimés de 20 mg et via ces 2 voies d'administration, l'effet procuré par le méthylphénidate sera un faible stimulant. De plus, l'augmentation de dopamine produite ne sera pas suffisante pour obtenir un effet similaire à la cocaïne.

C'est ainsi que Volkow *et al.* ont réalisé des études afin de mieux comprendre comment le méthylphénidate se comporte dans le cerveau par rapport à la cocaïne. Ils ont administré à des adultes, du méthylphénidate ou de la cocaïne en intraveineux qui possède un radio-ligand [¹¹C] afin de voir via PET-scan (tomographie par émission de positons) la liaison du méthylphénidate aux transporteurs de dopamine. Grâce à de précédentes études réalisées avec de la cocaïne, ils ont pu déterminer un seuil de blocage des transporteurs à la dopamine à partir duquel une

personne est dite « high » (euphorique) et qui produit un effet de renforcement. Ce seuil étant placé à 50% d'occupation de ces transporteurs, ils ont voulu déterminer la dose nécessaire de méthylphénidate et de cocaïne afin d'atteindre cette valeur de 50%. Les chercheurs ont été étonnés de voir que la quantité de méthylphénidate pour parvenir à 50% était de 0,075 mg/kg alors que pour la cocaïne il fallait 0,13 mg/kg. Ces valeurs montrent une puissance supérieure pour le méthylphénidate. Notons toutefois que ces valeurs étaient obtenues pour une administration intraveineuse dont la totalité de la dose de méthylphénidate était directement dans le sang ; or, pour une prise per os la quantité totale absorbée dans le sang n'est pas égale à celle dans le comprimé. De plus, la vitesse d'administration vers le cerveau sera plus rapide lors d'une injection intraveineuse qu'un comprimé per os et cela joue un rôle sur les effets de renforcement du médicament. Une autre étude a ainsi permis de clarifier cela et à montrer qu'il fallait 0,25 mg/kg de méthylphénidate afin d'atteindre le seuil de 50%. Ceci est visible sur le graphique de gauche de la *figure 8*.

Figure 8 : Relation entre le blocage des transporteurs dopaminergiques induit par l'administration de dose thérapeutique orale de méthylphénidate et les variables cliniques
 NB : le d-threo-methylphenidate est l'énantiomère actif de la Rilatine® qui est un bon indicateur de suivi de distribution de la molécule dans le cerveau
 Source : Volkow and Swanson 2003

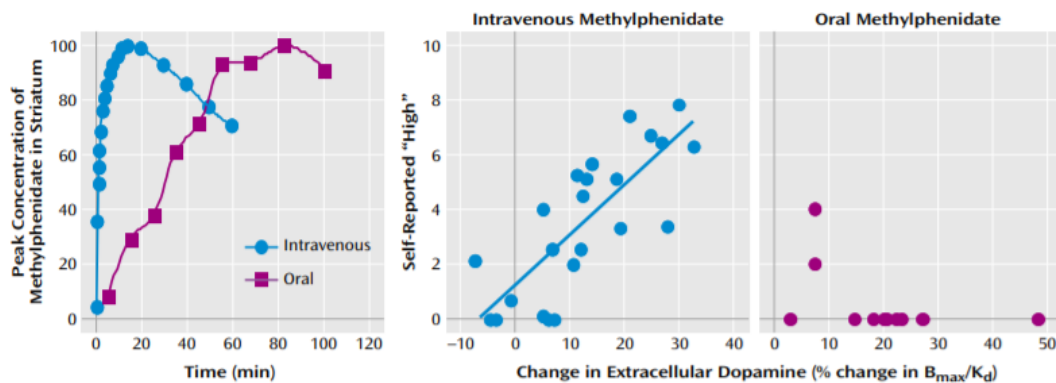


Ensuite, sur le graphique de droite de la *figure 8*, il est possible de constater que chez les 7 adultes qui ont pris du méthylphénidate, quasi personne n'a pu ressentir un effet euphorisant similaire aux drogues, une fois le seuil de 50% atteint. Ce dernier résultat doit être interprété avec précaution vu le petit échantillon de personnes utilisé.

Sur base de cette première analyse, il peut être dit que le seuil de 50% est un paramètre important afin de déterminer si un effet de renforcement addictif est présent. Par contre, il est essentiel de tenir compte d'autres variables encore à déterminer pour comprendre pourquoi le méthylphénidate a des effets de renforcement dans certaines conditions spécifiques (Volkow and Swanson, 2003).

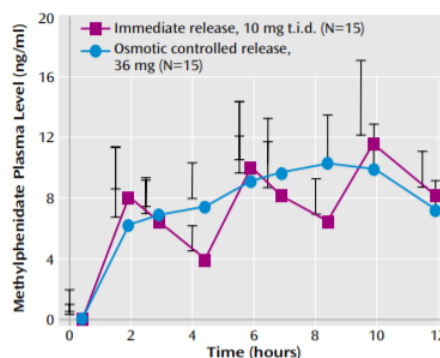
Ensuite, une variable autre que la dose est la pharmacocinétique. D'autres analyses PET-scan ont été réalisées sur des babouins. Celles-ci ont été effectuées sur ces animaux car il existe une dangerosité avérée de la prise orale de méthylphénidate marquée pour la bouche des humains. Suite à l'analyse des images de PET-scan, il est visible que l'absorption striatale du méthylphénidate intraveineux est beaucoup plus rapide que pour la prise orale pour une même augmentation de dopamine (*figure 9*). Le fait que le pic de concentration (C_{\max} = concentration maximale du médicament dans le sang) en méthylphénidate intraveineux apparaît après 5-10 minutes (T_{\max} = temps nécessaire pour atteindre C_{\max}) montre que l'augmentation en dopamine est rapide, confirmant le développement d'effet renforçateur. En parallèle, le pic de concentration pour la voie orale n'apparaît qu'après 1h30 ce qui montre une augmentation progressive des taux de dopamine extracellulaire. La vitesse de changement de taux de dopamine est ainsi une variable pertinente pour le renforcement. Cela peut être mis en relation avec une deuxième analyse qui a été réalisée sur des humains qui ont pris du méthylphénidate soit par voie intraveineuse soit per os. Après le temps nécessaire pour atteindre l'augmentation maximale de dopamine dans les 2 groupes, les chercheurs ont demandé aux patients de déterminer leur degré d'euphorie. Grâce aux résultats obtenus, il est possible de conclure que les patients qui ont pris le médicament par voie orale n'ont pas eu de ressenti de « high » alors que dans le groupe intraveineux, il y a eu une induction d'euphorie vu l'augmentation rapide de méthylphénidate et donc aussi de dopamine dans le striatum (*figure 9*). Il faut tenir compte de la dose de méthylphénidate administrée car, pour une même dose, les résultats obtenus seront ceux expliqués ci-dessus mais s'il est administré une très grande dose per os alors le blocage des transporteurs à la dopamine sera aussi rapidement atteint qu'avec une très faible dose administrée par voie intraveineuse (Volkow and Swanson, 2003).

Figure 9: Graphique de l'évolution de la concentration du méthylphénidate dans le striatum dans le temps et graphique de l'auto-déclaration d'un ressenti de « high » en fonction du changement extracellulaire en dopamine
 Source : Volkow and Swanson 2003



Comme montré ci-dessus, il faut attendre un délais d'environ 2h avant d'obtenir le pic plasmatique de méthylphénidate lorsque celui-ci est administré per os mais cette concentration maximale dans le sang diminue rapidement et les effets positifs de la Rilatine® diminuent en même temps. C'est pourquoi un comprimé à libération prolongée est une meilleure solution car d'une part cela évite de prendre 3 comprimés par jour qui peuvent être oubliés par inadvertance ou qui peuvent être stigmatisants pour un enfant qui doit prendre cela devant ses camarades. D'autre part, si un réel effet de dépendance existe avec le méthylphénidate ou même sans dépendance, il est mieux de prendre un comprimé une fois par jour. Ceci donne lieu à des concentrations constantes dans le sang qui permettent d'une part de ne pas ressentir l'effet de manque causé par le creux des pics et d'autre part de voir apparaitre des effets indésirables (Figure 10) (Volkow and Swanson, 2003). La préférence à l'utilisation de comprimé à libération prolongée, et plus particulièrement les systèmes osmotiques ou de billes, est confirmée par l'étude réalisée par T. Wilens afin d'éviter le mésusage ou le détournement de méthylphénidate (Wilens *et al.*, 2006).

Figure 10: Variation de la concentration plasmatique en méthylphénidate lors d'une libération immédiate et une libération prolongée durant une journée
 Source : Volkow and Swanson 2003



Dans la suite de la pharmacocinétique du méthylphénidate, il est connu que son temps de demi-vie est long et que sa clairance est lente. Ces deux paramètres peuvent eux aussi intervenir dans les effets de renforcement, c'est-à-dire que, vu le temps de demi-vie est long, il faudra moins souvent procéder à une nouvelle administration pour garder le seuil de blocage des transporteurs dopaminergiques. Or, comparativement, la cocaïne, elle, possède un temps de demi-vie court donc pour garder ce seuil, il faudra une administration fréquente et répétée. Ainsi, il existe moins de risque d'abus de méthylphénidate que de cocaïne et moins d'effet de renforcement possible car plus la prise d'une substance est répétée, plus le risque de renforcement est présent. Par contre, vu que la clairance du méthylphénidate est lente, cela veut dire que la molécule reste plus longtemps liée aux transporteurs de dopamine, ce qui pourrait induire la présence d'effets indésirables et ainsi engendrer un renforcement en même temps vu qu'il faudrait alors reprendre du méthylphénidate pour stopper les effets non voulus.

Suite aux études de Volkow, un paramètre important est mis en évidence par rapport au renforcement. Cette notion pertinente est que l'ampleur du renforcement est fonction des variations de dopamine par unité de temps. La notion de temps est une information pivot dans la compréhension des effets de renforcement. D'une part, lorsqu'il se produit des changements rapides de dopamine, alors les cellules dopaminergiques font face à une décharge phasique qui peut être groupée à l'abus. D'autre part, lors de changements de concentration de dopamine qui sont lents, stables et sur une longue période, cela confère plutôt une décharge tonique aux cellules dopaminergiques qui se traduit par des effets thérapeutiques. Ainsi, il serait possible de dire que le méthylphénidate n'engendre pas de dépendance ni de tolérance mais cette étude n'est pas suffisante afin de tirer d'aussi grandes conclusions, vu que d'autres recherches ne sont pas arrivées aux mêmes résultats (Gahr and Plener, 2016).

Ensuite, une autre variable non négligeable est la différence inter- et intra-individuelle. Cette différence comprend plusieurs paramètres tels que le poids, l'âge, la pharmacocinétique du médicament mais aussi les facteurs environnementaux qui constituent les différences phénotypiques. Ainsi, à cause de ces différences, il est primordial d'adapter le dosage de manière individuelle et progressive afin d'obtenir des concentrations plasmatiques en méthylphénidate désirées et ainsi de décrocher l'efficacité voulue (Gahr and Plener, 2016). Seul le poids n'est pas un paramètre pour déterminer la dose car la densité de transporteurs de dopamine n'est pas identique chez tout un chacun. En conséquence, la quantité de transporteurs à bloquer avec le médicament varie, et la dose aussi. Ainsi, lorsqu'une personne a une faible

activité dopaminergique, alors les changements dopaminergiques amenés par le médicament seront faibles (Volkow and Swanson, 2003).

De plus, de manière générale, les stimulants agissent différemment d'une personne à l'autre et de ce fait les effets renforçants varient aussi. Il a été démontré que les personnes possédant un faible nombre de récepteurs striataux dopaminergiques D2 étaient plus enclin à devenir dépendant à une drogue (Volkow *et al.*, 2002). C'est pourquoi chez les personnes ayant un faible niveau de récepteurs striataux D2, l'administration de méthylphénidate n'engendrait pas un effet plaisant alors que les personnes ayant un haut taux de ces récepteurs éprouvaient plutôt une sensation désagréable. De cette expérience, peut être conclu que la vulnérabilité à l'abus de stimulants peut avoir entre autre un lien avec le nombre de récepteurs dopaminergiques D2. Les personnes ayant un grand nombre de ceux-ci seraient moins enclin à abuser du méthylphénidate. Ils prendront ce médicament sans procuration de quelconque plaisir qui pourrait les pousser à en prendre plus souvent. La compliance au traitement en pourrait être diminuée vu que le patient pourrait ressentir plus d'effets indésirables mais il faut prendre cela en regard avec les effets positifs apportés par le médicament (Volkow and Swanson, 2003).

Enfin, une dernière variable entrant en jeu est le contexte de la prise de méthylphénidate, soit le contexte est clinique, soit il est dans un but récréatif d'abus. Il y a une grande différence entre les deux car les attentes, suite à la prise du médicament, ne seront pas les mêmes et cela est visible de manière biologique. Cela a été démontré via des expériences réalisées avec des souris. Celles-ci étaient placées dans une cage où elles avaient déjà reçu de la cocaïne et une augmentation de la dopamine dans le noyau accumbens était visible. Or, lorsque ces mêmes souris étaient placées dans une autre cage et que de la cocaïne leur était administrée, une moindre augmentation dopaminergique se profilait. Ceci montre que l'effet ressenti après la prise de la cocaïne est en partie lié à l'apprentissage associatif conditionné (comme le chien de Pavlov qui salivait en attendant la cloche sans avoir vu de la nourriture). Ceci a été mis en contexte avec le méthylphénidate chez des humains via des études de PET-scan. Lors d'administration de 20mg de méthylphénidate à des personnes privées de nourriture depuis plusieurs heures, l'augmentation dopaminergique extracellulaire était supérieure lorsque des images de nourriture étaient montrées que lorsqu'aucun autre stimulus n'était apporté en même temps que la prise orale de méthylphénidate. Ces expériences montrent bien que le contexte et le conditionnement jouent un rôle très important dans la réponse, suite à la prise du méthylphénidate. Un enfant prenant de la Rilatine® pour mieux travailler et être plus concentré ne sentira pas l'envie irrépressible de reprendre un comprimé alors qu'une personne qui achète

cela de manière illégale dans un contexte d'abus montrera un certain conditionnement renforçateur. De plus, la prise de Rilatine® pour le traitement du TDAH sera encadrée avec des heures fixes d'administration et des dosages appropriés qui limitent les effets de renforcement menant à l'abus. Par contre, lors d'addiction, la personne la prendra en haute dose, de manière très irrégulière et même en changeant sa voie d'administration orale vers l'injection intraveineuse ou la prise intranasale, afin d'augmenter la rapidité de l'effet qu'il recherche. Une autre manière d'abus est la prise orale pour augmenter ses performances cognitives (Volkow and Swanson, 2003). Il est donc nécessaire que les prescriptions médicales soient réalisées de manière restreintes par les professionnels de la santé qualifiés à le faire afin d'éviter l'utilisation non thérapeutique du méthylphénidate (Gahr and Plener, 2016).

4.2. La relation entre l'âge du début de la prise et l'abus

Selon une étude réalisée par Mannuzza *et al.*, ils ont pu démontrer, via des recherches prospectives de suivi, une relation entre l'âge du début de prise de méthylphénidate et la possibilité d'avènement de trouble de la consommation à l'âge adulte. Cette étude a été menée chez 176 enfants TDAH de 6 à 12 ans qui ont été suivis jusqu'à leur 18 ans. De plus, un groupe avec 178 enfants non TDAH formait le groupe contrôle de l'étude. Ils ont donc remarqué que plus un traitement par méthylphénidate était initié tôt dans l'enfance, au plus le risque de développer des troubles de la consommation ultérieurement était faible. Ceci est prouvé par les résultats chiffrés qui montrent que le risque de prise et d'accoutumance à une substance est plus élevé lorsque la prise de méthylphénidate est débutée lors de l'adolescence (44%) en comparaison à l'enfance ou chez les enfants non TDAH (29%).

Par ailleurs, ils ont aussi réalisé une étude post-hoc qui, après première analyse, montrait un lien significatif entre l'âge du début du traitement au méthylphénidate et le développement de trouble de la personnalité antisociale lorsque la prise de substance illicites étaient covariées. Ceci a été réfuté vu qu'ils ont étudié le trouble de la personnalité antisociale et aucun lien n'a été montré entre le début du traitement et la prise de drogue. Néanmoins, cette analyse leur a permis de développer deux autres hypothèses. La première était que les enfants de parents avec une personnalité antisociale ou consommant des substances illicites allaient être pris en charge plus tard pour son TDAH que les enfants issus de géniteurs sans « problèmes ». Cette hypothèse a été vérifiée de trois façons différentes qui ont toutes les trois abouti à un refus de cette hypothèse. Il n'y a donc aucun lien entre un trouble préexistant chez les parents et l'initiation

du traitement chez son enfant. La deuxième hypothèse stipulait que les enfants pris en charge plus tard pour leur TDAH en comparaison aux enfants qui ont directement pris un traitement ont un plus grand nombre de problèmes de conduite. Celle-ci a aussi été réfutée suite à des évaluations réalisées par des enseignants qui n'ont vu aucun lien entre l'âge de début de traitement au méthylphénidate et la gravité des problèmes de comportement en classe. Cette étude possède plusieurs limitations telles que sa petite échelle, le suivi d'enfant masculin et non féminin,...

En conclusion de cette étude, il est possible de dire que le traitement par méthylphénidate possède plus d'effets positifs que négatifs lorsque celui-ci est initié dès le plus jeune âge et que celui-ci n'augmente pas le risque de troubles liés à la prise de substances dans le futur. De plus, il est nécessaire de garder à l'esprit que le cerveau des enfants et des adolescents est encore très malléable à cet âge-là. Ainsi, les adolescents seront plus rapidement influençables et plus vite tentés à tester de nouvelles choses ou substances (Mannuzza *et al.*, 2008).

D'autre part, selon une étude réalisée par *C. Harvey* et son équipe, ils ont pu démontrer via des études précliniques réalisées sur des rats que la prise de méthylphénidate dès un jeune âge est préférable lorsqu'un TDAH est diagnostiqué car la prise plus tardive de ce médicament augmenterait le risque de vulnérabilité à la prise de cocaïne. Cette étude a été réalisée sur 3 groupes de rats différents : des rats SHR qui sont spontanément des rats hyperactifs (ces rats simulent bien le TDAH mais ne sont pas un modèle compréhensif), un groupe de rats WIS (Wistar) et un groupe de rats WKY (Wistar-Kyoto). Ces 2 derniers groupes sont des races de rats dites « normales ». Ils leur ont ainsi administré soit un placebo soit du méthylphénidate du jour 28 au jour 55 post-natal et ils ont réalisé différents tests dont celui de l'apprentissage de la discrimination visuelle. La discrimination visuelle est une capacité qui rassemble plusieurs domaines d'apprentissage et cette capacité a été testée sur les rats après administration de méthylphénidate pendant l'enfance. Ce test a pu montrer que les rats SHR qui ont reçu le placebo possédaient un retard à l'apprentissage de la discrimination visuelle par rapport aux rats WIS et WKY.

Ensuite, une fois les rats devenus adultes, ils ont mesuré leur vulnérabilité à la dépendance à la cocaïne en regardant la rapidité d'assimilation à s'auto-administrer de la cocaïne via un levier qu'ils pouvaient enclencher eux-mêmes. Dans un premier temps, les chercheurs ont voulu mesurer cette rapidité de prise de cocaïne dans les 3 groupes de rats qui ont pris le placebo. De leur analyse, ils ont pu conclure que tous les rats allaient apprendre à s'auto-administrer de la cocaïne et que le renforcement de cette drogue possédait la même efficacité. Par contre, les rats

SHR étaient plus rapides et plus motivés à s'auto-administrer de la cocaïne. Une des possibilités qu'ils ont émise était que ce haut degré de réponse à appuyer sur le levier, serait due à l'hyperactivité. Cette hyperactivité était mesurée par une plus grande activité locomotrice des rats SHR par rapport aux rats WKY lorsque ceux-ci devaient réaliser une tâche faisant appel à la discrimination visuelle. De plus, les seuils de rapport progressifs des rats SHR (calculés sur base de la fonction dose-réponse) étaient supérieurs aux 2 autres groupes qui donc montreraient l'impulsivité pour l'enclenchement du levier. Via cette première expérience, ils ont pu montrer que les rats SHR montrent une bonne similitude avec le TDAH. Dans un deuxième temps, ils ont administré du méthylphénidate à 3 autres groupes SHR, WIS et WKY. Là, ils ont pu conclure que la discrimination visuelle était améliorée chez les SHR lorsque ce médicament était administré. Dans les groupes WIS et WKY, ils ont observé une amélioration que chez les rats qui présentaient une difficulté au départ (Harvey *et al.*, 2011).

Lors de l'arrêt du traitement au méthylphénidate et que les rats sont devenus adultes, les chercheurs ont placé les 3 groupes de rats devant un levier qui pouvait leur administrer de la cocaïne si ceux-ci appuyaient dessus. Ils ont ainsi pu remarquer que les rats SHR étaient plus rapidement enclin à actionner le levier que les deux autres groupes. Néanmoins, il est intéressant de mettre cela en regard avec les résultats obtenus dans les groupes WIS et WKY car la vulnérabilité à la dépendance à la cocaïne dans ces deux groupes n'est pas renforcée par le traitement antérieur au méthylphénidate. Ceci montre donc que la vulnérabilité à la dépendance à la cocaïne n'est pas augmentée après un traitement préalable au méthylphénidate. De plus, dans le groupe WIS, la dépendance à la cocaïne via le levier est arrivée plus lentement chez les rats qui avaient eu un traitement antérieur au méthylphénidate par rapport au groupe placebo (Mannuzza *et al.*, 2008) (Harvey *et al.*, 2011).

4.3. L'effet du méthylphénidate sur le cerveau

Selon l'étude réalisée par *Castellanos et al.*, les enfants atteints de TDAH qui suivaient un traitement médicamenteux et le groupe contrôle d'enfants non atteints de TDAH possédaient un volume de matière blanche cérébrale plus grand que ceux atteints de TDAH non traités. Ainsi, via cette étude, vu la grande plasticité du cerveau des enfants, la prise de méthylphénidate permettrait d'augmenter le volume de matière blanche à un niveau plus élevé chez les enfants TDAH afin d'obtenir le même volume que les enfants non TDAH. Cette conclusion serait très prometteuse, mais d'autres études doivent être réalisées pour confirmer cela. Par contre, il peut

être conclu qu'il n'y a pas de diminution de matière blanche et grise chez les personnes TDAH prenant du méthylphénidate qui est déjà un très bon résultat (Xavier Castellanos *et al.*, 2002) (Harvey *et al.*, 2011).

Néanmoins, il manque des études précises qui montrent les conséquences du méthylphénidate sur le cerveau à long terme car la prise de ce médicament à un jeune âge n'a sûrement pas les mêmes répercussions que celles sur un cerveau adulte. Le cerveau d'un enfant n'étant pas encore complètement développé, le médicament pourrait engendrer des modifications de la consommation énergétique, des niveaux de neurotransmetteurs, etc. Ceux-ci ne sont que des hypothèses émises par Urban mais afin de connaître les effets réels sur les cerveaux des enfants des études supplémentaires sont nécessaires (Urban and Gao, 2015).

4.4. L'abus et le détournement possible

Une étude transversale sur un échantillon provenant d'une étude prospective réalisée par T. Wilens a voulu vérifier si un détournement ou un abus de méthylphénidate est possible chez les adolescents. Cette étude a été réalisée sur 98 individus dont l'âge moyen était de 22 ans ; 55 étaient diagnostiqués TDAH et les 43 autres étaient des témoins non TDAH. Ensuite, via un test psychiatrique réalisé sur les participants, il a été diagnostiqué que 46 personnes avaient un trouble lié à la consommation de substance et 21 avaient un trouble de conduite. Les résultats de l'étude se trouvent dans le *tableau 4* ci-dessous.

Il peut être noté que le détournement et l'abus de méthylphénidate est plus présent dans le groupe TDAH que dans le groupe témoin. Par contre, cela peut s'expliquer par les comorbidités psychiatriques préexistantes dans ce groupe de personnes car 83% des personnes TDAH ayant détourné ou abusé du méthylphénidate étaient positives à une des 2 comorbidités. Ainsi, de cette étude, peut être conclu que les personnes diagnostiquées TDAH sans autre comorbidité suivent leur traitement de manière adéquate. De plus, ces résultats montrent que les médecins doivent bien suivre les patients TDAH surtout lorsque ceux-ci sortent de l'adolescence afin de s'assurer que le traitement est pris de façon appropriée et qu'aucune comorbidité ne pourrait interférer avec le comportement médicamenteux. Par contre, cette étude a été réalisée sur un petit échantillon et chez des personnes de 22 ans en moyenne or c'est vers cet âge-là que les jeunes sont le plus susceptibles et tentés à tester des substances voir même des mélanges avec de l'alcool.

	ADHD (n = 55) (Mean ± SD or No., %)	No ADHD (n = 43) (Mean ± SD or No., %)	Test Statistic, p Value ^a
Age, yr	20.8 ± 5.1	23 ± 6.2	t = 1.9, p = .06
Socioeconomic status	2.0 ± 1.0	1.7 ± 0.9	t = -1.3, p = .2
% Male	45 (82)	20 (47)	χ ₁ ² = 13.5, p < .0001
Global Assessment of Functioning	50.6 ± 7.2	58.7 ± 8.5	t = 5.1, p < .0001
Medication questionnaire			
Sold your medication?	6 (11)	0	p = .03
Used too much of your medication?	12 (22)	2 (5)	z = 1.7, p = .09
Got high on your medication?	5 (10)	2 (5)	z = 0.4, p = .7
Misused your medication?	12 (22)	2 (5)	z = 1.9, p = .06
Skipped your medication to use alcohol or drugs?	9 (16)	1 (2)	z = 1.8, p = .07
Used your medication with alcohol or drugs?	17 (31)	11 (25)	z = 1.0, p = .3
Experienced adverse effects of your medication with alcohol or drugs?	3 (5)	0	p = .3

Note: ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder.

^a Medication questions by logistic regression controlling for age and gender or by Fisher exact test.

Tableau 4 : Les caractéristiques cliniques et l'auto-déclaration de prise inappropriée médicamenteuse chez des personnes TDAH et des témoins lors d'un suivi de 10 ans
Source : Wilens et al. 2006

De plus, les résultats étaient obtenus via des questionnaires rétrospectifs ce qui peut biaiser les réponses que les participants ont inscrites. Des études supplémentaires devraient être réalisées afin de pouvoir généraliser ces conclusions à l'ensemble de la population (Wilens *et al.*, 2006). Cette étude montre quand même que les personnes TDAH ont une tendance supérieure aux autres de tenter de « nouvelles expériences » en faisant des mélanges alcool et leur médicament ou même en y ajoutant une substance illicite.

Ensuite, une expérience réalisée sur des rats par Askenazy *et al.* a pu montrer qu'il existe un lien entre le moment de prise du méthylphénidate au cours du cycle circadien et l'effet du médicament. Les chercheurs ont administré du méthylphénidate aux rats pendant la journée qui est une période lumineuse où habituellement les rats se reposent. Ils ont constaté que les rats étaient sensibilisés à une haute activité locomotrice, or lors de l'administration pendant la période obscure, période où les rats sont actifs, il n'y a pas d'augmentation remarquée. Plus tard, ils ont réalisé la même expérience sur des humains qui, eux, sont actifs pendant la période lumineuse de la journée et là ils ont observé la même chose c'est-à-dire qu'aucune augmentation d'activité locomotrice n'était perçue alors que lors d'administration pendant la nuit une

amplification de la locomotion était notée. Ceci serait une explication supplémentaire de la consommation de méthylphénidate par voie intraveineuse ou intranasale de manière cachée pendant la nuit pour obtenir des effets euphoriques similaires à des substances illicites. Contrairement à cela, la prise par voie orale pendant la journée ne permet pas d'obtenir ce ressenti particulier gratifiant (Urban and Gao, 2015).

Enfin, suite à la revue systématique de Krinzinger, il a pu être déduit que le risque de toxicomanie suite à la prise de méthylphénidate à long terme est infime si ce médicament est pris dans un contexte de traitement du TDAH. De plus, il a affirmé que ce médicament est sûr et efficace à long terme. Selon lui, il faut tout de même un bon suivi médical des personnes qui sont sous Rilatine® depuis plusieurs années et encore plus chez les adolescents afin d'éviter toute forme de mésusage et afin d'adapter le traitement selon les besoins du patient (Krinzinger *et al.*, 2019).

5. Le rôle du pharmacien dans cette problématique

Le pharmacien possède un rôle important dans la problématique des idées préconçues concernant la Rilatine® car il est le premier acteur lors de la délivrance du méthylphénidate. Il a donc la responsabilité de donner les informations nécessaires à l'utilisation de ce médicament en toute sécurité. Il a aussi l'obligation d'informer le patient ou le parent des effets indésirables possibles qu'il faut tenir à l'œil au début de la mise en place du traitement.

De plus, le pharmacien pourra être un soutien pour les parents qui se posent des questions sur le TDAH ainsi que sur le traitement qui l'accompagne. Le coin de confidentialité dans l'officine jouera alors un grand rôle afin de mettre à l'aise le parent ou l'adolescent atteint de TDAH qui se pose une multitude de questions et qui ne se sent pas à l'aise au comptoir pour en parler. Une personne qui a déjà une relation de confiance avec son pharmacien sera plus apte à poser ses questions à chaque fois qu'il viendra chercher son médicament à la pharmacie.

Le pharmacien pourra aider les parents dans la compréhension du traitement que doit prendre l'enfant TDAH et surtout dans les idées préconçues que ceux-ci ont entendues dans les médias ou sur internet. Les pharmaciens qui auront lu ce mémoire pourront avancer des arguments fiables pour rassurer les personnes se trouvant en face d'eux.

De plus, le pharmacien pourra rediriger un parent se posant des questions sur le comportement de son enfant qui devient de plus en plus compliqué à gérer, vers la personne adéquate afin d'aider le parent ainsi que l'enfant à manager ces situations.

6. Conclusion

En conclusion de ce mémoire, il est primordial de bien diagnostiquer un enfant qui est TDAH par un médecin spécialiste dans les troubles du comportement afin de l'aider au mieux, lui, mais aussi son entourage. Il faut tout d'abord commencer par la mise en place de traitements non médicamenteux tels que de l'accompagnement global, de la psychoéducation des parents et de l'école, des entraînements aux habilités parentales, des formations suivies par les enseignants,... Si ces différentes approches ne suffisent pas, c'est seulement à ce moment-là que, le spécialiste, en concertation avec les parents et l'enfant, peut mettre en place un traitement médicamenteux tel que le méthylphénidate. Avant cela, plusieurs tests médicaux doivent être réalisés afin de s'assurer que l'enfant ne possède pas de problèmes cardiaques sous-jacents qui pourraient être aggravés avec ce médicament. Un suivi très régulier sera nécessaire afin d'adapter les doses du médicament jusqu'à obtention de l'effet voulu. En parallèle à cela, les approches non médicamenteuses doivent rester en place car la prise en charge du TDAH est pluridisciplinaire.

Il existe beaucoup d'idées préconçues sur la Rilatine® qui se transmettent dans la population suite à la lecture d'articles de journaux, de forums sur internet ou de commentaires d'influenceurs. Toutes les idées reçues reprises dans ce mémoire sont toutes réfutées ou alors ont dû être nuancées afin de comprendre la vérité sur celles-ci.

Il est nécessaire de comprendre que la Rilatine® possède, certes, des effets indésirables mais que ceux-ci ne sont pas tous éprouvés par chaque patient. Ce médicament a bien des effets positifs pour l'enfant qui le prend c'est pourquoi il est toujours sur le marché. La balance bénéfice-risque est positive même si beaucoup de personnes pensent qu'il existe plus d'effets indésirables que positifs, mais attention cela dépend d'une personne à l'autre. De plus, ces effets indésirables sont souvent dus à un mauvais dosage ou à une progression trop rapide dans les doses. Il est possible que le médicament n'est pas approprié à l'enfant. À ce moment-là, il est possible de changer de traitement tels que la lisdexamfétamine qui vient d'être mise sur le

marché ou l'atomoxétine par exemple. Ce choix de changement médicamenteux se fait en concertation avec le médecin.

Le but de ce mémoire était de savoir s'il existait une réelle addiction possible chez les enfants sous Rilatine[®]. Il est possible de dire, suite aux analyses d'articles réalisées, qu'à l'heure actuelle aucun article ne montre qu'un enfant est devenu dépendant après la prise de méthylphénidate dans un contexte thérapeutique. Par contre, il y a un manque crucial de données récentes sur les effets à long terme qui pourraient faire suite à la prise de méthylphénidate chez les enfants. Cette déficience est due au fait que les études réalisées chez les enfants sont très compliquées à mettre en place, vu que les projets d'étude doivent d'abord passer par un comité d'éthique et que les recherches réalisées chez les enfants sont très restreintes. Des études supplémentaires permettraient de mieux comprendre comment agit le méthylphénidate dans le cerveau des enfants afin de répondre de manière plus approfondie à la question de ce mémoire.

Néanmoins, des études réalisées chez les rats ont permis de mieux comprendre l'effet du méthylphénidate après arrêt de celui-ci sur l'attirance que ceux-ci pourraient avoir pour des substances illicites. La vulnérabilité à la dépendance à la drogue n'est pas augmentée suite à la prise de Rilatine[®] auparavant, par contre, les personnes atteintes de TDAH ont de base une tendance supérieure à tenter de nouvelles expériences. C'est pourquoi certains qui arrêtent leur traitement par méthylphénidate se dirigent vers des substances illégales car ils ne sont plus encadrés par des professionnels de la santé avec un traitement qui leur est approprié.

Il y a quatre variables principales qui permettent de montrer que le méthylphénidate ne se comporte pas comme la cocaïne et celles-ci sont la dose, la pharmacocinétique, les variations inter- et intra-individuelle et le contexte de la prise. Il existe beaucoup d'études qui montrent que le méthylphénidate peut engendrer des effets euphoriques chez des personnes adultes qui modifient la voie d'administration du médicament en le prenant par voie intraveineuse ou intranasale. Ces deux voies augmentent le taux de dopamine très rapidement qui engendre un effet similaire à la prise de cocaïne. Par contre, cet effet n'a jamais été ressenti chez les personnes qui prennent ce médicament aux doses cliniquement admises et par voie orale dans un contexte de médication.

En perspective de ce mémoire, il serait intéressant d'une part, d'obtenir plus d'études sur les effets du méthylphénidate à long terme sur la santé globale du patient et sur le cerveau après arrêt du traitement. D'autre part, il est temps de développer une meilleure communication entre

les parents, enfants et professeurs au sein des écoles qui accueillent des enfants TDAH car être TDAH et prendre de la Rilatine® reste un sujet tabou dans la population alors que cela ne devrait pas l'être. Le médicament et la prise en charge thérapeutique pluridisciplinaire qui doit encore être plus développée peuvent aider des enfants à mener une vie de manière plus simple, maîtrisée et plus structurée comme tous les autres enfants.

7. Méthodologie

Afin de réaliser ce mémoire, une recherche sur internet a d'abord été réalisée afin de trouver des idées préconçues. Celles-ci ont été affinées via un questionnaire anonyme sous forme de Google Form et complété par des personnes connaissant le médicament ou prenant celui-ci.

Par après, une recherche sur PubMed a été réalisée et focalisée à l'aide de termes MeSH et d'opérateurs booléens tel que AND et OR. Les MeSH utilisés sont la *Ritaline*®, *methylphenidate*, *addiction*, *misuse*, *dependance* et *children*. Les articles trouvés ont permis d'obtenir des arguments justifiant ou contrecarrant les idées préconçues. De plus, afin de trouver des articles similaires à ceux retenus, un second moteur de recherche scientifique a été utilisé et prénommé « Connected Papers ».

En dernier lieu, afin de trouver des informations pharmacologiques supplémentaires sur le méthylphénidate et les autres médicaments utilisés pour le TDAH, le site officiel des recommandations pharmaceutiques belges, CBIP, a été consulté. De plus, les recommandations du conseil supérieur de la santé sur la prise en charge du TDAH ont permis d'affiner les bases de ce mémoire.

8. Références

Agropolis Museum (2006) *Savoirs partagés - Les ambiguïtés de la ritaline : histoire d'un médicament ou d'une drogue par Bojo Pinek avec la participation de Renée Cheminal et Isabelle Allal*. Available at:

<http://www.museum.agropolis.fr/pages/savoirs/ritaline/complements.htm> (Accessed: 24 October 2021).

CBIP (2018) *Fiches de transparence, TDAH : Le TDAH chez l'enfant et l'adolescent*.

Available at: <https://ft.cbip.be/fr/frontend/indication-group/130/context> (Accessed: 4 October 2021).

CBIP (2021a) *Bon à savoir*. Available at:

<https://www.cbip.be/fr/gows/query?number=1114#lis> (Accessed: 15 January 2022).

CBIP (2021b) *Méthylphénidate*. Available at:

https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8334&trade_family=23408 (Accessed: 1 September 2021).

CODE (2017) 'Rilatine : traitement ou produit dopant contraire à l' intérêt supérieur de l' enfant ?', pp. 1–8.

Conseil Supérieur de la Santé (2013) *PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8846*.

Conseil Supérieur de la Santé (2021) *Conseil Supérieur de la Santé PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE ET NON MÉDICAMENTEUSE DU TDA/H MARS 2021 CSS N° 9547*. Available at: www.css-hgr.be (Accessed: 12 May 2021).

Gahr, M. and Plener, P. L. (2016) 'Methylphenidate Abuse: An Overview', *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, 3, pp. 651–659. doi: 10.1016/B978-0-12-800634-4.00065-2.

Harvey, R. C. *et al.* (2011) 'Methylphenidate treatment in adolescent rats with an attention deficit/hyperactivity disorder phenotype: cocaine addiction vulnerability and dopamine transporter function', *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(4), pp. 837–847. doi: 10.1038/NPP.2010.223.

Hauth-Charlier, S. and Clément, C. (2009) 'Programmes de formation aux habiletés parentales pour les parents d'enfant avec un TDA/H : considérations pratiques et implications cliniques', *Pratiques Psychologiques*, 15(4), pp. 457–472. doi: 10.1016/J.PRPS.2009.01.001.

ICD-WHO (2021) *ICD-11 - ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics*. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F821852937> (Accessed: 27 September 2021).

Kraut, A. A. *et al.* (2013) 'Comorbidities in ADHD children treated with methylphenidate: A database study', *BMC Psychiatry*, 13. doi: 10.1186/1471-244X-13-11.

Krinzinger, H. *et al.* (2019) 'Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence', *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 107, pp. 945–968. doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2019.09.023.

Lambez, B. *et al.* (2020) ‘Non-pharmacological interventions for cognitive difficulties in ADHD: A systematic review and meta-analysis’, *Journal of psychiatric research*, 120, pp. 40–55. doi: 10.1016/J.JPSYCHIRES.2019.10.007.

Larousse (2022) *Définitions : dépendance - Dictionnaire de français Larousse*. Available at: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dépendance/23742> (Accessed: 7 January 2022).

Loureiro-Vieira, S. *et al.* (2017) ‘Methylphenidate effects in the young brain: friend or foe?’, *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 60, pp. 34–47. doi: 10.1016/J.IJDEVNEU.2017.04.002.

Mannuzza, S. *et al.* (2008) ‘Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood’, *The American journal of psychiatry*, 165(5), pp. 604–609. doi: 10.1176/APPI.AJP.2008.07091465.

Montréal (2020) *Traitement TDAH | Trouble du déficit de l'attention | TDAH Montréal*. Available at: <https://www.tdahmontreal.com/tdah> (Accessed: 27 September 2021).

Posner, J., Polanczyk, G. V. and Sonuga-Barke, E. (2020) ‘Attention-deficit hyperactivity disorder’, *The Lancet*. Lancet Publishing Group, pp. 450–462. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33004-1.

Shellenberg, T. *et al.* (2020) ‘An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations’, *Expert review of clinical pharmacology*, 13(8), pp. 825–833. doi: 10.1080/17512433.2020.1796636.

Storebø, O. J. *et al.* (2015) ‘Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)’, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. doi: 10.1002/14651858.CD009885.pub2.

Teo, S. *et al.* (2002) ‘A 90-day oral gavage toxicity study of D-methylphenidate and D,L-methylphenidate in Sprague-Dawley rats’, *Toxicology*, 179(3), pp. 183–196. doi: 10.1016/S0300-483X(02)00338-4.

Thapar, A. *et al.* (2013) ‘Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD?’, *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 54(1), p. 3. doi: 10.1111/J.1469-7610.2012.02611.X.

Urban, K. R. and Gao, W. J. (2015) ‘Evolution of the Study of Methylphenidate and Its Actions on the Adult Versus Juvenile Brain’, *Journal of attention disorders*, 19(7), pp. 603–619. doi: 10.1177/1087054712455504.

Vastag, B. (2001) ‘Pay attention: Ritalin acts much like cocaine’, *Journal of the American Medical Association*, 286(8), pp. 905–906. doi: 10.1001/jama.286.8.905.

Venkataraman, S., Claussen, C. and Dafny, N. (2017) ‘D1 and D2 specific dopamine antagonist modulate the caudate nucleus neuronal responses to chronic methylphenidate exposure’, *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 124(2), pp. 159–170. doi: 10.1007/S00702-016-1647-X.

Verkuijl, N., Perkins, M. and Fazel, M. (2015) ‘Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder.’, *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, p. h2168. doi: 10.1136/bmj.h2168.

Volkow, N. D. *et al.* (2002) 'Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study', *Synapse (New York, N.Y.)*, 46(2), pp. 79–82. doi: 10.1002/SYN.10137.

Volkow, N. D. and Swanson, J. M. (2003) 'Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD', *The American journal of psychiatry*, 160(11), pp. 1909–1918. doi: 10.1176/APPLAJP.160.11.1909.

Wilens, T. E. *et al.* (2006) 'Characteristics of adolescents and yoWilens, Timothy E., Martin Gignac, Allison Swezey, Michael C. Monuteaux, and Joseph Biederman. 2006. "Characteristics of Adolescents and Young Adults with ADHD Who Divert or Misuse Their Prescribed Medications." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(4), pp. 408–414. doi: 10.1097/01.CHI.0000199027.68828.B3.

Wolraich, M. *et al.* (2019) 'ADHD Diagnosis and Treatment Guidelines: A Historical Perspective', *Pediatrics*, 144(4). doi: 10.1542/PEDS.2019-1682.

Xavier Castellanos, F. *et al.* (2002) 'Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder', *JAMA*, 288(14), pp. 1740–1748. doi: 10.1001/JAMA.288.14.1740.

La Rilatine® (méthylphénidate) est un médicament permettant de contrôler les symptômes des personnes diagnostiquées TDAH signifiant « Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité ». Ces dernières années, ce médicament a connu une forte augmentation de prescription suscitant beaucoup d'attention de la part des médias sur la nécessité de la prise de Rilatine®, sur son efficacité ainsi que sur sa sécurité. Beaucoup de méfiance et d'idées préconçues ont vu le jour suite aux titres d'articles faussés ou mal interprétés par la population. Ce mémoire a pour but de confronter ces idées reçues avec des arguments tirés d'articles scientifiques afin de les réfuter, de les confirmer ou de les nuancer. Une des idées préconçues la plus investiguée dans ce mémoire est la possibilité d'addiction chez les enfants TDAH qui prennent de la Rilatine®. Suite à l'analyse d'études et d'articles scientifiques, il peut être dit qu'à l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve qu'un enfant peut devenir dépendant suite à la prise de Rilatine® dans un contexte thérapeutique. Plusieurs études pharmacologiques montrent l'importance de différencier la prise du médicament par voie orale dans un but thérapeutique et la prise par voie intraveineuse ou intranasale dans un but récréatif et d'abus. Néanmoins, l'une des limitations majeures de cette problématique est le manque crucial d'études sur l'effet à long terme de la Rilatine® sur le cerveau des enfants qui, à cet âge, est très malléable. De plus, il reste primordial de continuer de parler de ces idées préconçues et d'y apporter des arguments robustes afin de rendre la prise de Rilatine® un sujet moins tabou.

Ritaline® (methylphenidate) is a drug used to control the symptoms of people diagnosed with ADHD standing for "Attention Deficit Disorder with or without Hyperactivity". In the past few years, this drug has experienced a strong increase in prescription, generating a lot of media attention on the need for taking Ritaline®, its effectiveness and its safety. A lot of mistrust and preconceived ideas have emerged following the titles of articles that have been distorted or misinterpreted by the population. This dissertation aims to confront these received ideas, found on the internet and following testimonies, with arguments taken from scientific articles in order to refute or approve them. One of the preconceived ideas most investigated in this thesis is the possibility of addiction in ADHD children taking Ritaline®. Following the analysis of studies and scientific articles, it can be said that, for now, there is no scientific proof that a child can become drug addict following the intake of Ritaline® in a therapeutic context. Several studies shown, through pharmacological evidence, the importance of differentiating in-between taking the drug orally for therapeutic purposes and taking it intravenously or intranasally for recreational purposes and abuse. Nevertheless, the main limitation of this problematic is the crucial lack of studies on the long-term effect of Ritaline® on the brain of children which, at this age, is very malleable. In addition, it remains essential to keep talking about these preconceived ideas and to provide robust arguments in order to make Ritaline® a less taboo subject.