



# Traitement pharmacologique du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

Catherine Julien, B. Pharm., M. Sc.  
Pharmacienne  
CISSS de la Gaspésie – RLS Baie-des-Chaleurs



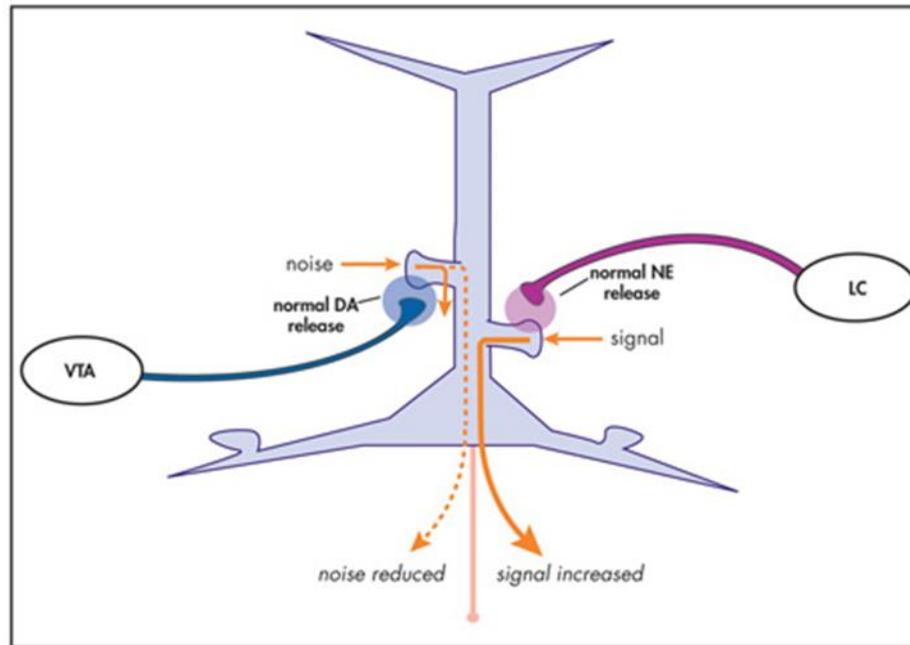
# Structure de la présentation

- Physiopathologie
- Objectif du traitement
- Lignes de traitement
- Facteurs déterminants dans le choix de traitement
- Classes pharmacologiques utilisées
  - Psychostimulants
  - Non-psychostimulants
- Évaluation de la réponse



# Physiopathologie du TDAH

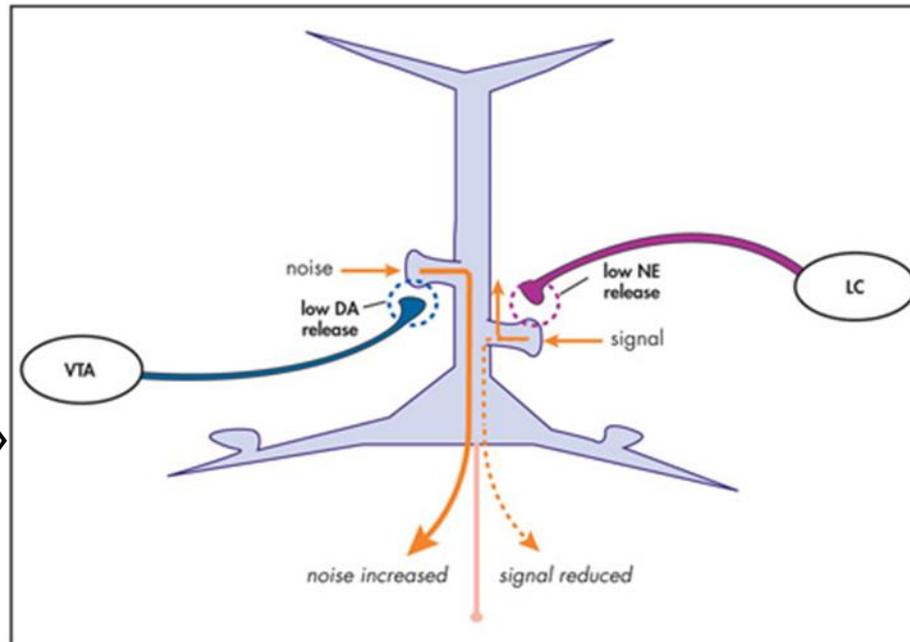
Avec libération  
de noradrénaline  
et de dopamine  
normale →  
dominance  
du signal vs le  
« bruit »





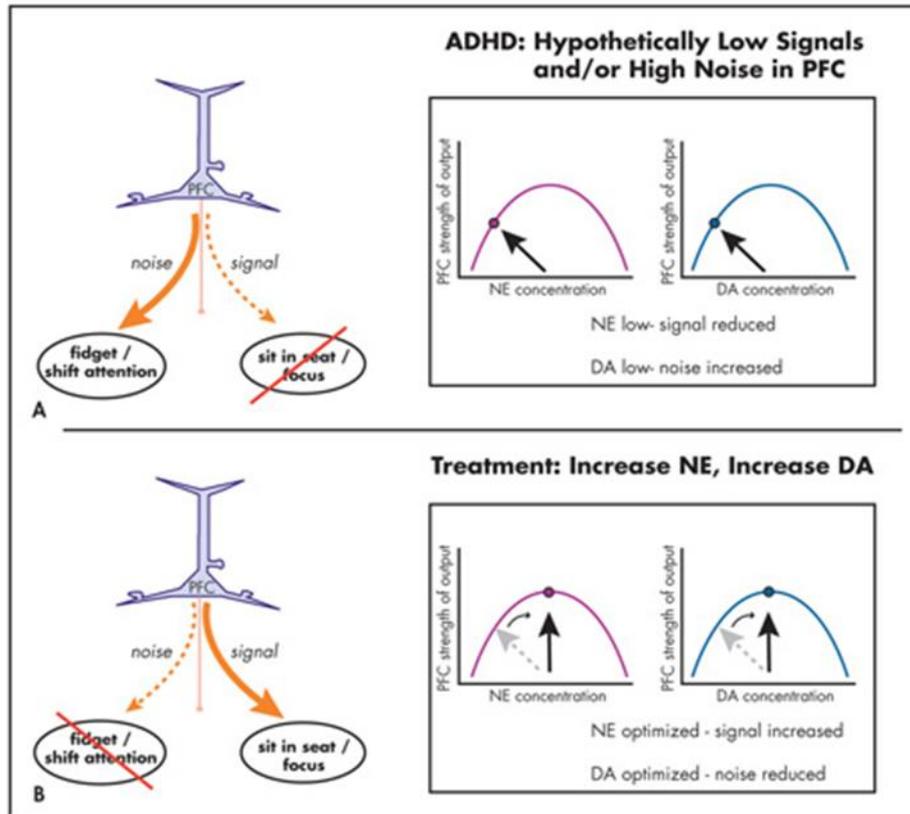
# Physiopathologie du TDAH

Dérèglement de la transmission dopaminergique et noradrenergique au niveau frontostriatal → dominance du « bruit » vs le signal





# Physiopathologie du TDAH





# Objectif du traitement pharmacologique

1. Éliminer ou diminuer de façon significative les symptômes associés au TDAH
  2. Réduire l'impact fonctionnel
  3. Améliorer la qualité de vie
- S'inscrit dans une approche multimodale incluant
    - Approche comportementale
    - Approche psychologique et sociale
    - Suivi



# Classes pharmacologiques utilisées dans le traitement du TDA-H

- Psychostimulants

- À base de méthylphénidate
- À base d'amphétamine

} Premières lignes\*

- Non-psychostimulants

- Atomoxetine (Strattera<sup>©</sup>)
- Guanfacine XR (Intuniv XR<sup>©</sup>)
- Clonidine
- Bupropion (Wellbutrin SR<sup>©</sup>)
- Antidépresseurs tricycliques (ATC)

} Deuxièmes lignes

} Troisièmes lignes



# Principes généraux

- Débuter avec une molécule longue action
  - Diminue les effets indésirables de pic
  - Couverture toute la journée
  - Évite prise du Rx à l'école ou au travail
  - Facteurs économiques peuvent être limitants
    - Alors débuter avec une molécule courte action
- \*Une association longue action/courte action est possible



# Recommandations CADDRA vs RAMQ

| Recommandation de la CADDRA  | Remboursement par la RAMQ   |   |
|--|---|---|
| Agents de première intention: <ul style="list-style-type: none"><li>- Adderall XR</li><li>- Biphentin</li><li>- Concerta</li><li>- Vyvanse</li></ul> Agents de 2 <sup>ème</sup> intention/ d'appoint: <ul style="list-style-type: none"><li>- Strattera</li><li>- Intuniv XR</li><li>- Dexedrine/ Dexedrine Spansule</li><li>- Ritalin/ Ritalin SR</li></ul> | <b>Ped.</b><br>SN103<br>SN103<br>SN103<br>SN103<br><br>Formulaire<br>Formulaire<br>Payé<br>Payé | <b>Adulte</b><br>SN132<br>-<br>SN132<br>SN132<br><br>-<br>-<br>Payé<br>Payé |

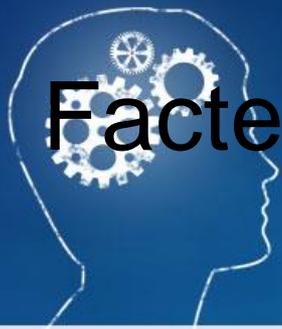
SN103/SN132: Échec aux courtes actions



# Prix

| Médicaments        | Coûts pour 30 comprimés/capsules |
|--------------------|----------------------------------|
| Adderall XR        | 80-130\$                         |
| Biphentin          | 35-165\$                         |
| Concerta           | 80-130\$                         |
| Vyvanse            | 80-130\$                         |
| Strattera          | 100-175\$                        |
| Intuniv XR         | 120-200\$                        |
| Dexedrine          | 30\$                             |
| Dexedrine Spansule | 40-50\$                          |
| Ritalin            | 10-30\$                          |
| Ritalin SR         | 30\$                             |

Prix en date de février 2016



# Facteurs déterminants dans le choix du traitement pharmacologique

- Âge et variations individuelles
- Durée des effets vs moments de la journée ou l'impact fonctionnel est le plus important
- Rapidité d'action du médicament
- Présentation du TDAH
- Profils des symptômes comorbides
- ATCD pharmacologiques familiaux
- Attitudes face à l'utilisation de médicaments
  - Capacité d'observance au traitement
- Problèmes médicaux et autres médicaments
- Coûts des médicaments
- Tolérance aux effets indésirables
- Combinaison de stimulants avec d'autres médicaments
- Potentiel d'usage erroné/détournement
- Attitude du médecin face aux médicaments pour le TDAH



# Psychostimulants- Particularités

- Methylphenidate:
    - Effet sur la dopamine
  - Dextroamphétamines:
    - Effet sur la dopamine et la noradrénaline
- \*Efficacité démontrée équivalente sur la réduction des Sx d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité
- \*Profil d'effets indésirables similaires
- \*Certains patients auraient des réponses préférentielles à l'un ou l'autre (Voir histoire familiale)



# Pharmacocinétiques des psychostimulants

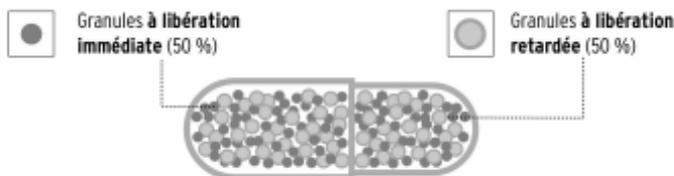
| Rx                 | Durée d'action approx. | Libération immédiate/longue durée | Système de libération                            |
|--------------------|------------------------|-----------------------------------|--|
| Dexedrine          | 4h                     | 100/0                             | Immédiat   |
| Dexedrine Spansule | 6-8h                   | 50/50                             | Granules avec différentes vitesses de libération |
| Adderal XR         | 12h                    | 50/50                             | Granules avec différentes vitesses de libération |
| Vyvanse            | 13-14h                 | Continue                          | Promédicament                                    |
| Ritalin            | 2-4h                   | 100/0                             | Immédiat   |
| Ritalin SR         | 6-8h                   | Continue                          | Matrice de cire                                  |
| Biphentin          | 10-12h                 | 40/60                             | Système de libération multicouche                |
| Concerta           | 10-12h                 | 22/78                             | Pompe OROS                                       |

\*Début d'action: 0,5-2h pour l'ensemble des psychostimulants

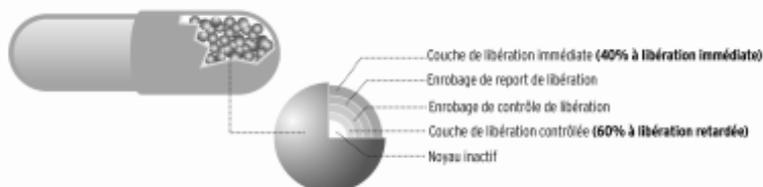


# Méthodes de libération prolongée des psychostimulants à longue action

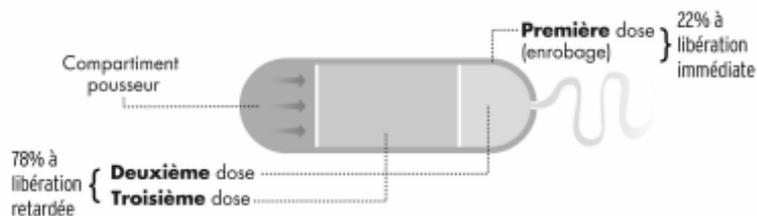
## ADDERALL XR<sup>MD</sup>



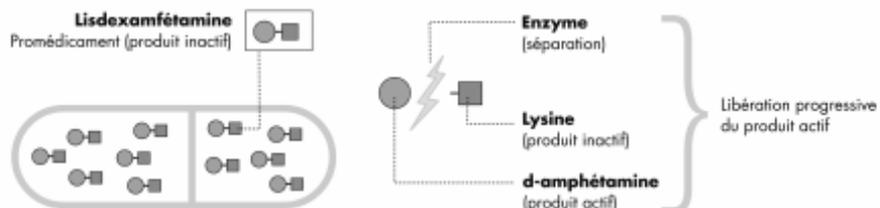
## BIPHENTIN<sup>MD</sup>



## CONCERTA<sup>MD</sup>



## VYVANSE<sup>MD</sup>





# Les psychostimulants- Posologie

**Tableau 1. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU TDAH NON COMPLIQUÉ CHEZ L'ENFANT**

Liste des médicaments par ordre alphabétique - Vous trouverez les renseignements thérapeutiques complets dans les monographies de produits.

| Nom commercial<br>(ingrédient actif)                                       | Forme posologique                              | Dose initiale*          | Calendrier d'ajustement<br>Tous les 7 jours |                                       | Dose quotidienne maximale <sup>1</sup><br>(enfant de 40 kg ou moins) |                                       |
|--|--|-------------------------|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
|  |  |                         | Selon la<br>monographie<br>de produit       | Selon les<br>conseils de la<br>CADDRA | Selon la<br>monographie<br>de produit                                | Selon les<br>conseils de la<br>CADDRA |
| <b>AGENTS DE PREMIÈRE INTENTION – Préparations à longue durée d'action</b> |  |                         |   |                                       |  |                                       |
| <b>Adderall XR®</b><br>(sels mixtes d'amphétamine)                         | capsules de 5, 10,<br>15, 20, 25, 30 mg        | 5-10 mg<br>d.i.e. a.m.  | ⬆ 5-10 mg                                   | ⬆ 5 mg                                | 30 mg  | 30 mg                                 |
| <b>Biphentin®</b><br>(chlorhydrate de méthylphénidate)                     | capsules de 10, 15, 20<br>30, 40 50, 60, 80 mg | 10-20 mg<br>d.i.e. a.m. | ⬆ 10 mg                                     | ⬆ 5-10 mg                             | 60 mg  | 60 mg                                 |
| <b>Concerta®</b><br>(chlorhydrate de méthylphénidate)                      | comprimés de 18,<br>27, 36, 54 mg              | 18 mg<br>d.i.e. a.m.    | ⬆ 18 mg                                     | ⬆ 9-18 mg                             | 54 mg  | 72 mg                                 |
| <b>Vyvanse®</b><br>(dimesylate lisdexamfétamine)                           | capsules de 20, 30,<br>40, 50, 60 mg           | 20-30 mg<br>d.i.e. a.m. | Selon l'avis<br>du médecin                  | ⬆ 10 mg                               | 60 mg  | 60 mg                                 |

Ⓢ\*Lorsque les posologies maximum ou minimum proposées par CADDRA dépassent ou sont inférieures à celles de la monographie du produit, considérer l'usage comme «hors indication». \*CADDRA recommande de débiter généralement avec la dose la plus faible possible. Pour les jeunes enfants, débiter à la dose la plus faible recommandée par CADDRA et titrer lentement, par exemple Concerta: 18, 27, 36 et Biphentin 10, 15, 20 mg. Cette décision est basée sur un consensus fondé sur l'expérience clinique et la recherche.



# Les psychostimulants- Posologie

## AGENTS DE DEUXIÈME INTENTION/D'APPOINT – Préparations à courte et moyenne durée d'action

Ⓢ Indications pour l'utilisati: a) p.r.n. pour des activités spécifiques; b) pour augmenter ou prolonger l'effet d'une médication à libération prolongée en début ou fin de journée ou en début de soirée et c) quand les coûts d'achat des médicaments à libération prolongée sont prohibitifs. Pour ajouter au Adderall XR® ou Vyvanse®, les produits à base de dextroamphétamine à courte action ou à libération intermédiaire peuvent être utilisés. Pour augmenter le Biphentin® ou le Concerta®, on peut utiliser des produits à base de méthylphénidate. L'utilisation b.i.d. correspond à une dose le matin et le midi alors que t.i.d. correspond à matin, midi et en fin d'après-midi, vers 16h.

|   |                        |                      |            |            |       |       |
|---|------------------------|----------------------|------------|------------|-------|-------|
| <b>Dexedrine®</b><br><i>(sulphate de dextro-amphétamine)</i>                      | comprimés de 5 mg      | 2.5-5 mg b.i.d.      | ♣ 2.5-5 mg | ♣ 2.5-5 mg | 40 mg | 20 mg |
| <b>Dexedrine Spansule®<sup>6</sup></b><br><i>(sulphate de dextro-amphétamine)</i> | capsules de 10, 15 mg  | 10 mg d.i.e. a.m.    | ♣ 5 mg     | ♣ 2.5-5 mg | 40 mg | 30 mg |
| <b>Ritalin®</b><br><i>(chlorhydrate de méthylphénidate)</i>                       | comprimés de 10, 20 mg | 5 mg b.i.d. à t.i.d. | ♣ 5-10 mg  | ♣ 5 mg     | 60 mg | 60 mg |
| <b>Ritalin SR®<sup>5</sup></b><br><i>(chlorhydrate de méthylphénidate)</i>        | comprimés de 20 mg     | 20 mg d.i.e. a.m.    | ♣ 20 mg    | ♣ 20 mg    | 60 mg | 60 mg |

<sup>1</sup> La dose maximum quotidienne peut être divisée en posologie unidose, une fois par jour (die), ou deux fois par jour (b.i.d.) ou trois fois par jour (t.i.d.) sauf pour les formulations à libération prolongée qui sont servie une fois par jour (die). Se référer au tableau des médicaments pour adolescents si l'enfant pèse plus de 40kg.

<sup>2</sup> L'action de Dexedrine® Spansule peut durer de 6 à 8 heures

<sup>3</sup> Ritalin® SR peut couvrir la période du midi, mais l'expérience clinique semble indiquer un effet comparable à celui des préparations à courte durée d'action. Une augmentation de la posologie peut se faire avec un ajout d'une dose vers 14h, pour une dose totale maximum de 60mg.

\*CADDRA recommande de débiter généralement avec la dose la plus faible possible.



# Chez l'adolescent et l'adulte (selon CADDRA)

| Rx                 | Dose maximale chez l'adolescent (> 40 kg) | Dose maximale chez l'adulte |
|--------------------|---|-----------------------------|
| Adderall XR        | 50 mg                                     | 50 mg                       |
| Biphentin          | 80 mg                                     | 80 mg (monographie 80 mg)   |
| Concerta           | 90 mg                                     | 108 mg (monographie 72 mg)  |
| Vyvanse            | 70 mg                                     | 70 mg                       |
| Dexedrine          | 30 mg                                     | 50 mg                       |
| Dexedrine Spansule | 30 mg                                     | 50 mg                       |
| Ritalin            | 60 mg                                     | 100 mg                      |
| Ritalin SR         | 80 mg                                     | 100 mg                      |



# Doses équivalentes

| Présentement sur:         | Changer pour:                           | Commentaires:  |                              |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
|---------------------------|---|--|------------------------------|------------------------------|----------|-------|------------|-------|-----------|-------|------------|---|
| médicaments à base de MPH | médicaments à base de MPH               | Cesser le premier et débiter le second à la dose équivalente calculée en tenant compte du mode de libération.  |                              |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
|                           |   | <table border="1"> <thead> <tr> <th>médicaments à base de MPH</th> <th>% action immédiate/prolongée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ritalin™</td> <td>100/0</td> </tr> <tr> <td>Biphentin™</td> <td>40/60</td> </tr> <tr> <td>Concerta™</td> <td>22/78</td> </tr> <tr> <td>Génériques</td> <td>Inconnu (non divulgué par le fabricant)</td> </tr> </tbody> </table> | médicaments à base de MPH    | % action immédiate/prolongée | Ritalin™ | 100/0 | Biphentin™ | 40/60 | Concerta™ | 22/78 | Génériques | Inconnu (non divulgué par le fabricant) |
|                           |   | médicaments à base de MPH  | % action immédiate/prolongée |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
|                           |   | Ritalin™   | 100/0                        |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
|                           |   | Biphentin™   | 40/60                        |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
| Concerta™                 | 22/78                                   |  |                              |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
| Génériques                | Inconnu (non divulgué par le fabricant) |  |                              |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
|                           |   |  |                              |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
|                           |   |  |                              |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
|                           |   |  |                              |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
| médicaments à base de MPH | médicaments à base d'AMP                | Pas d'équivalence directe. Cesser le premier et débiter le second selon la posologie de départ.<br><br><i>Note: Méthylphénidate: MPH; Amphétamine: AMP</i>   |                              |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
| médicaments à base d'AMP  | médicaments à base de MPH               |  |                              |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |
| médicaments à base d'AMP  | médicaments à base d'AMP                |  |                              |                              |          |       |            |       |           |       |            |   |

Lignes directrices canadiennes sur le TDAH- Version 2014- Chapitre 7: Traitement pharmacologique du TDAH

## Exemple:

- Ritalin 5 mg BID/TID= Biphentin 10-20mg die= Concerta 18 mg die
- Ritalin 10 mg BID/TID= Ritalin SR 20 mg die= Biphentin 20-30 mg die= Concerta 27-26 mg die
- Etc.



# Potentiel d'abus des psychostimulants

- Potentiel d'abus très faible:
    - Concerta= coquille non déformable
    - Vyvanse= promédicament
  - Potentiel d'abus faible:
    - Adderall XR
    - Biphentin
    - Dexedrine Spansule
  - Potentiel d'abus élevé:
    - Ritalin
    - Dexedrine
- Granules à libération prolongée



# Effets indésirables- Principes généraux

- Plus d'effets indésirables (EI) avec les courtes actions car effet de pics et creux
- EI souvent associés à la dose
  - Voir si mode de libération est causal dans l'EI
- La prise du médicament en continue peut amener une tolérance aux EI
  - Amélioration généralement en 1-3 semaines de traitement continu à dose fixe
  - Arrêt de fin de semaine peut faire augmenter les EI



# Effets indésirables

- Semblables parmi les psychostimulants
  - Diminution de l'appétit
    - Danger: Effet sur la croissance de l'enfant
    - Prise en charge:
      - Hygiène alimentaire
      - Suivi des courbes de croissances
        - Réévaluation du traitement (dose, agent, « congés »)
      - Cyproheptadine (Periactin<sup>®</sup>) ?



# Effets indésirables

- Insomnie
  - Hygiène du sommeil
  - Chronopharmacologie
  - Melatonine 3-6 mg 30 minutes avant le coucher
- Nervosité
  - Rx courte action: Effet de pic ?
  - Rx longue action: Réévaluation de la dose
- Exacerbation des tics
- En début de traitement: **nausées**, douleurs abdominales, **céphalées**



# Risque cardiaque ?

- Avis de santé Canada 2006
  - « Tous les médicaments pour le TDAH sont susceptibles, du point de vue pharmacologique, d'accroître le risque de mort subite ou de décès reliés à des troubles cardiaques. Les effets stimulants de ces médicaments sur le système nerveux sympathique sont généralement légers à modérés, mais chez des patients de tout âge, et particulièrement ceux dont la fonction cardiovasculaire est compromise, ces effets peuvent entraîner des événements indésirables graves telles la mort subite, décès relié à des troubles cardiaques. Les rapports de ces effets indésirables graves demeurent très rares »
  - Importance du questionnaire sur les antécédents personnels et familiaux + examen physique avant de débuter le traitement



# Potentiel d'interaction

- Methylphenidate:
  - Carbamazepine et millepertuis: Diminution de l'effet du MPH (métab. CYP 3A4)
  - Coumadin: Augmentation de l'INR
- Sels d'amphétamine:
  - Agents acidifiants (ex: jus): peuvent ↓ l'absorption, ↑ l'élimination et ↓ les niveaux plasmatiques
  - À l'inverse pour les agents alcalinisants (antiacides, IPP, etc).
    - Si effet gastrique du Rx: pas d'effet sur le Vyvanse



# Potentiel d'interaction

- Psychostimulants:
  - Phenobarbital, phénytoïne, primidone: Augmentation de l'effet de la médication anticonvulsive
  - Augmentation de l'effet des ATC
  - IMAO: Crises hypertensives potentiellement mortelle avec stimulants du SNC
  - Peut diminuer l'effet des antihypertenseurs



# Médicaments génériques (LA)

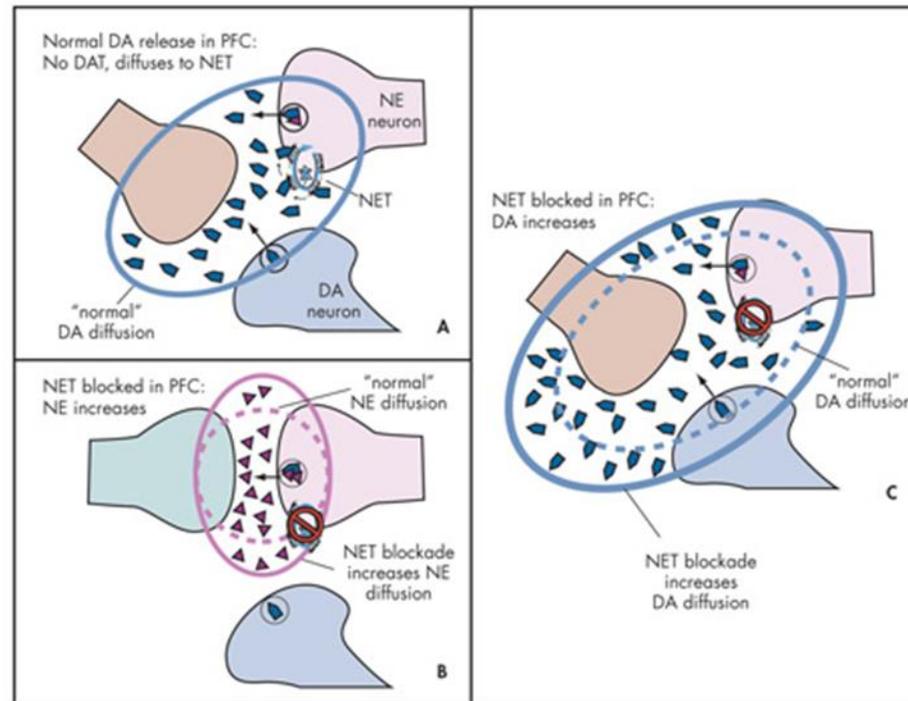
- Novo-methylphenidate ER-C (générique de Concerta)
  - « Bioéquivalence » démontrée
    - Selon l'aire sous la courbe
    - Mais...Tmax pas identique et durée d'action inconnue
  - Mécanisme de libération inconnu
- « Ne pas substituer »
  - NSP C s'applique au Concerta



2<sup>ème</sup>

# ligne: Agents non-psychostimulants – Atomoxétine (Strattera)

- Mécanisme d'action: Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline





# Atomoxétine (Strattera)

- Particularités:
  - Efficacité similaire au methylphénidate
  - « Effet 24h » → inclus tard le soir et tôt le matin
    - Moins d'effet rebond
    - Peut être administré BID pour diminuer les effets indésirables
  - Pas de potentiel d'abus (non-stimulant)
  - Effet beaucoup plus lent que les psychostimulants
    - 4 semaines pour début d'effet
    - Jusqu'à 3 mois pour l'effet maximal



# Atomoxétine (Strattera)

- Particularités (suite):
  - Considérer si:
    - Tics
    - Trouble anxieux comorbide
    - Résistance ou effet indésirable aux psychostimulants (ex: trouble du sommeil)
    - Enurésie
    - Haut potentiel d'abus
  - Peut être combiné à des psychostimulants
  - RAMQ: Rx d'exception en pédiatrie, patient d'exception chez l'adulte



# Atomoxétine- Posologie

**Tableau 1. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU TDAH NON COMPLIQUÉ CHEZ L'ENFANT**

Liste des médicaments par ordre alphabétique - Vous trouverez les renseignements thérapeutiques complets dans les monographies de produits.

| Nom commercial<br>(ingrédient actif)  | Forme posologique                                | Dose initiale* | Calendrier d'ajustement<br>Tous les 7 jours   |   | Dose quotidienne maximale <sup>1</sup><br>(enfant de 40 kg ou moins) |   |
|---|--|----------------|---|---|--|---|
|   |  |                | Selon la<br>monographie<br>de produit   | Selon les<br>conseils de la<br>CADDRA   | Selon la<br>monographie<br>de produit                                | Selon les<br>conseils de la<br>CADDRA                         |
| <b>AGENTS DE DEUXIÈME INTENTION/D'APPOINT</b> – Préparations à longue durée d'action<br>Non psychostimulant - inhibiteur sélectif du recaptage de la noradrénaline                |  |                |   |   |  |   |
| <p>Ⓢ <b>Indications pour l'utilisation:</b> Monothérapie pour le traitement du TDAH chez les enfants âgés de 6-12 ans («hors indication»: prescrit comme thérapie adjuvante).</p> |  |                |   |   |  |   |
| <b>Strattera®</b><br>(atomoxétine)  | capsules de<br>10, 18, 25, 40,<br>60, 80, 100 mg | 0.5 mg/kg/jour | Maintenir la dose<br>pour un minimum<br>de 7-14 jours avant<br>d'ajuster à<br>0.8 mg/kg/jour puis<br>1.2 mg/kg/jour | Maintenir la dose<br>pour un minimum<br>de 7-14 jours avant<br>d'ajuster à<br>0.8 mg/kg/jour puis<br>1.2 mg/kg/jour | Dose maximale<br>par jour:<br>1.4 mg/kg/jour<br>ou 60 mg/jour        | Dose maximale<br>par jour:<br>1.4 mg/kg/jour<br>ou 60 mg/jour |

Débuter à  
40 mg die  
chez l'adulte

Ajuster de  
20 mg/jr à la fois  
chez l'adulte

Dose maximale de  
100 mg/jr chez  
l'adulte



# Atomoxétine (Strattera)

- Effets indésirables
  - Somnolence ou insomnie
  - Diminution de l'appétit
  - Irritation gastrique
  - Nausées
  - Augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle
  - Rarement: dysfonction hépatique, augmentation du risque suicidaire



# Atomoxétine (Strattera)

- Potentiel d'interaction
  - Métabolisme au CYP2D6
    - Paroxétine, fluoxétine, plusieurs ATC, bupropion: Augmente l'effet de l'atomoxétine
  - Éviter avec autres Rx pouvant augmenter la TA ou la FC
    - Évaluer le risque
  - Contre-indiqué avec IMAO





# Guanfacine (Intuniv XR)

- Particularités:
  - Indication officielle: chez l'enfant de 6-12 ans avec une réponse sous-optimale aux psychostimulants (monothérapie ou traitement adjuvant)
    - RAMQ
      - Pédiatrie: Rx d'exception
      - Adulte: **Patient** d'exception
  - Effet continue
  - Effet thérapeutique en plusieurs semaines
  - Taux de réponse plus faible que les psychostimulants (2<sup>ème</sup> ligne de traitement)



# Guanfacine (Intuniv XR)

- Particularités:
  - Considérer si:
    - Tics
    - Anxiété comorbide importante
    - Comportements d'opposition, agressivité
    - Résistance ou effets indésirables aux psychostimulants
  - Technologie de libération prolongée: Matrice de polymère (ne pas altérer de comprimé)



# Guanfacine (Intuniv XR)- Posologie

**Tableau 1. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU TDAH NON COMPLIQUÉ CHEZ L'ENFANT**

Liste des médicaments par ordre alphabétique - Vous trouverez les renseignements thérapeutiques complets dans les monographies de produits.

| Nom commercial<br>(ingrédient actif) | Forme posologique | Dose initiale* | Calendrier d'ajustement<br>Tous les 7 jours |                                       | Dose quotidienne maximale <sup>1</sup><br>(enfant de 40 kg ou moins) |                                       |
|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
|                                      |                   |                | Selon la<br>monographie<br>de produit       | Selon les<br>conseils de la<br>CADDRA | Selon la<br>monographie<br>de produit                                | Selon les<br>conseils de la<br>CADDRA |

**AGENTS DE DEUXIÈME INTENTION/D'APPOINT – Préparations à longue durée d'action**

Non psychostimulant - selective Alpha2A-adrenergic receptor agonist

**Ⓢ Indications pour l'utilisation:** Monothérapie et comme thérapie adjuvante pour les psychostimulants dans le traitement du TDAH chez les enfants âgés de 6-12 ans avec une réponse sous-optimale aux psychostimulants.

|                                       |                               |      |   |   |      |      |
|---------------------------------------|-------------------------------|------|---|---|------|------|
| <b>Intuniv XR®</b><br>(guanfacine XR) | comprimés de<br>1, 2, 3, 4 mg | 1 mg | Maintenir la dose<br>pour un minimum<br>de 7-14 jours avant<br>d'ajuster par intervalle<br>minimum de 1mg par<br>semaine, jusqu'à un<br>maximum de 4mg<br>par jour. | Maintenir la dose<br>pour un minimum<br>de 7-14 jours avant<br>d'ajuster par intervalle<br>minimum de 1mg par<br>semaine, jusqu'à un<br>maximum de 4mg<br>par jour. | 4 mg | 4 mg |
|---------------------------------------|-------------------------------|------|---|---|------|------|



# Guanfacine (Intuniv XR)

- Effets indésirables:
  - Somnolence, sédation
  - Diminution de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque
    - Ne pas arrêter brutalement → risque de rebond
    - Éviter la déshydratation
    - Suivi de la TA et FC surtout en début de traitement et aux changements de dose
  - De façon moindre que la clonidine
    - moins d'effet de pic



# Guanfacine (Intuniv XR)

- Potentiel d'interaction:
  - Métabolisme au CYP3A4/5
    - Antifongiques azolés: augmente l'effet de la guanfacine
    - Jus de pamplemousse
    - Phenobarbital, phénytoïne: diminution de l'effet de l'intuniv
  - Repas riche en gras: augmentation de l'absorption (à éviter)
  - Alcool: effet dépresseur additif
  - Rx bradycardisants: effet additif
  - Risque de prolongation de l'intervalle Qtc



# Contre-indications et précautions

|                                     | Agents de première intention |            |           |          | Agents de deuxième intention ou d'appoint |            |                      |               |          |             |             |
|-------------------------------------|------------------------------|------------|-----------|----------|---|------------|----------------------|---------------|----------|-------------|-------------|
|                                     | Adderall XR®                 | Biphentin® | Concerta® | Vyvanse® | Strattera®                                | Dexedrine® | Spansules Dexedrine® | MPH Générique | Ritalin® | Ritalin SR® | Intuniv XR® |
| Tic <sup>1</sup>                    | p                            | c          | c         | p        |   | p          | p                    | c             | c        | c           |             |
| Epilepsie                           | p                            | p          | p         | p        |   | p          | p                    | p             | p        | p           |             |
| Maladies cardiaques <sup>2</sup>    | p/c                          | p/c        | p/c       | p/c      | p/c                                       | p/c        | p/c                  | p/c           | p/c      | p/c         | p           |
| Maladies hépatiques                 |                              |            |           |          |   |            |                      |               |          |             | p           |
| Troubles des conduites alimentaires |                              |            |           |          |   |            |                      |               |          |             |             |
| Psychoses                           | p                            | p          | p         | p        | p   | c          | c                    | c             | c        | c           |             |
| Maladies du rein                    |                              |            |           |          |   |            |                      |               |          |             | p           |
| Glaucome                            | c                            | c          | c         | c        | c   | c          | c                    | c             | c        | c           |             |
| Hyperactivité gl. thyroïde          | c                            | c          | c         | c        | c   | c          | c                    | c             | c        | c           |             |
| Tumeurs gl. adrénales               | p                            | p          | p         | p        | p   | p          | p                    | p             | p        | p           |             |
| Asthme                              |                              |            |           |          | p <sup>3</sup>                            |            |                      |               |          |             |             |
| Obstructions GI                     |                              |            | p         |          |   |            |                      |               |          |             |             |

C= contre-indication ; P= précaution

Ref: lignes directrices de la CADDRA 2014



# 3<sup>ème</sup> ligne de traitement

- **Évaluation par un spécialiste**
  - Clonidine:
    - Mécanisme thérapeutique identique à la guanfacine, mais moins sélectif au niveau des récepteurs et moins longue action
    - Effet en quelques mois
    - Intérêt chez patients avec tics, insomnie avec psychostimulants ou comportement agressif
    - Diminuer la dose de MPH de 40% si association avec clonidine
  - Bupropion:
    - Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine
    - Efficacité moindre que le MPH
    - Effets indésirables: insomnie, céphalées, irritabilité
    - Contre-indiqué si histoire de convulsion ou trouble alimentaire
  - Antidépresseurs tricycliques (ex: imipramine, desipramine)
    - Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline
    - Efficacité limité pour la composante inattention
    - Haut potentiel d'effets indésirables (ex: anticholinergiques, ↑ poids, ↓ seuil convulsif, cas de mort subite)



# Évaluation de la réponse au traitement

- Rappel des objectifs du traitement:
  - Éliminer ou diminuer de façon significative les symptômes associés au TDAH
  - Réduire l'impact fonctionnel
  - Améliorer la qualité de vie
- Délais d'action usuels:
  - Psychostimulants: 2-3 semaines
  - Atomoxétine: début en 4 semaines, 3 mois pour effet optimal
  - Guanfacine: plusieurs semaines



# Évaluation de la réponse au traitement

- Des questionnaires sont disponibles pour évaluer la réponse au traitement (ex: SNAP-IV, ASRS)
- Évaluer si effets rebonds à la médication
  - Symptômes semblent aggravés à la fin de la durée d'action du médicament



# Si réponse insatisfaisante

| Problématique   | Suggestion   |
|---|--|
| Effets positifs mais pics creux ou trop courte durée d'action | Garder la même molécule mais changer la courbe de libération (ajout de courte action ou opter pour autre mode de libération) |
| Effets positifs mais rebond en fin de dose                    |  |
| Effets secondaires  | Changer de médicament: explorer même classe avec mécanisme de libération différent ou changer de classe                      |
| Efficacité partielle malgré dose optimisée                    |  |
| Absence d'effets cliniques                                    |  |
|   | Rappel:<br>➤ Absence d'effets cliniques: réévaluer le diagnostic   |

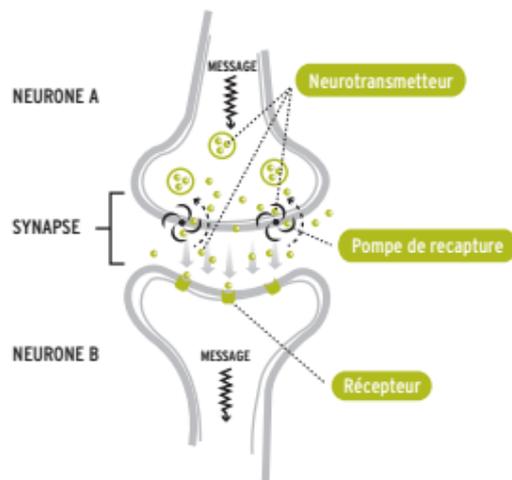
Tiré de « Quand le cerveau a besoin de lunettes ! TDAH: Trucs et astuces pour pharmaciens » Annick Vincent, 24 oct 2014

# Aide-mémoire pour la Médication TDAH au QUÉBEC - septembre 2015

| Type de molécule et illustration des comprimés   | Mode de libération (% immédiate / retardée) | Particularités   | Durée d'action | Posologie de départ*   | Stratégie d'augmentation selon la monographie  | Couverture RAMQ (code)  |
|--|---|--|----------------|--|--|---|
| <b>Psychostimulants à base d'amphétamines</b>  |   |  |                |  |  |   |
| <b>Dexédrine®</b><br>Comprimés 5 mg<br>   | (100/0)                                     | Comprimé facilement écrasable  | ~ 4 h          | Comprimé = 2.5 to 5 mg BID*  | ↑ 2.5 - 5 mg par pallier de 7J   | Couvert   |
| <b>Dexédrine®</b><br>Spansule 10, 15 mg<br>   | (50/50)                                     | Spansule   | ~ 6 - 8 h      | Spansule = 10 mg die am  | Dose max./J : (die ou BID)<br>Tous âges = 40 mg  | Couvert   |
| <b>Adderall XR®</b><br>Capsules 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg<br>                                    | (50/50)                                     | Granules saupoudrables   | ~ 12 h         | 5 - 10 mg die am*  | ↑ 5 mg par pallier de 7J<br>Dose max./J<br>Enfant = 30 mg<br>Adolescent et adulte = 20 - 30 mg   | Médicament d'exception<br>Enfant-ado : (SN103)<br>Adulte (SN132)                |
| <b>Vyvanse®</b><br>Capsules 10, 20, 30, 40, 50, 60 mg<br>                                       | Promédicament                               | Contenu de la capsule soluble dans l'eau, le jus orange et le yogourt              | ~ 13 - 14 h    | 20 - 30 mg die am*   | ↑ à la discrétion du médecin par pallier de 7J<br>Dose max./J :<br>Tous âges = 60 mg   | Médicament d'exception<br>Enfant-ado : (SN103)<br>Adulte (SN132)                |
| <b>Psychostimulants à base de méthylphénidate</b>  |   |  |                |  |  |   |
| <b>Méthylphénidate courte action</b><br>Comprimés 5 mg (générique)<br>10, 20 mg (Ritalin®)<br>  | (100/0)                                     | Comprimé facilement écrasable  | ~ 3 - 4 h      | 5 mg BID à TID*<br>Adulte = considérer QID                             | ↑ 5 mg par pallier de 7J<br>Dose max./J :<br>Tous âges = 60 mg   | Couvert   |
| <b>Biphentin®</b><br>Capsules 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 mg<br>                             | (40/60)                                     | Granules saupoudrables   | ~ 10 - 12 h    | 10 - 20 mg die am*   | ↑ 5 - 10 mg par pallier de 7J<br>Dose max./J :<br>Enfant et adolescent = 60 mg<br>Adulte = 80 mg   | Médicament d'exception<br>Enfant-ado : (SN103)<br>Patient d'exception<br>Adulte |
| <b>Concerta®</b><br>Comprimés à libération prolongée 18, 27, 36, 54 mg<br>                      | (22/78)                                     | Comprimé (doit être avalé entier pour conserver le mécanisme de libération intact) | ~ 10 - 12 h    | 18 mg die am   | ↑ 9 - 18 mg par pallier de 7J<br>Dose max./J :<br>Enfant = 54 mg<br>Adolescent = 54 mg / Adulte = 72 mg  | Médicament d'exception<br>Enfant-ado : (SN103)<br>Adulte (SN132)                |
| <b>Non psychostimulant - Inhibiteur sélectif du recaptage de la noradrénaline</b>  |   |  |                |  |  |   |
| <b>Strattera<sup>MD</sup></b><br>(Atomoxetine)<br>Capsules 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg<br> | Non applicable                              | Capsule (doit être avalée entière pour réduire les effets secondaire GI)           | Jusqu'à 24 h   | Enfant et adolescent = 0.5 mg/kg/J*<br>Adulte = 40 mg<br>Die X 7-14 J* | Maintenir dose X 7 - 14 j avant d'ajuster :<br>Enfant = 0.8 puis 1.2 mg/kg/J<br>70 kg ou Adulte = 60 puis 80 mg/J<br>Dose max./J : 1.4 mg/kg/J ou 100 mg   | Médicament d'exception<br>Enfant-ado<br>Patient d'exception<br>Adulte           |
| <b>Non psychostimulant - Agoniste sélectif des récepteurs alpha-2A adrénergiques</b>   |   |  |                |  |  |   |
| <b>Intuniv XR®</b><br>(Guanfacine XR)<br>Comprimés à libération prolongée 1, 2, 3, 4 mg<br>   | Non applicable                              | Comprimé (doit être avalé entier pour conserver le mécanisme de libération intact) | Jusqu'à 24 h   | 1 mg die (am ou en soirée)   | Maintenir dose X minimum 7J avant d'ajuster par palier ne dépassant pas 1 mg/semaine<br>Dose max./J : En monothérapie : 6-12 ans = 4 mg, 13-17 ans = 7 mg<br>En traitement d'appoint avec un psychostimulant : 6-17 ans = 4 mg | Médicament d'exception<br>Enfant-ado<br>Patient d'exception<br>Adulte           |

Note : La taille réelle des comprimés et capsules n'est pas celle illustrée. Pour les informations spécifiques concernant l'introduction, l'ajustement et le changement de la médication pour le TDAH, les cliniciens sont invités à consulter le guide de pratique canadien en TDAH ([www.caddra.ca](http://www.caddra.ca)). \*Ces doses de départ sont tirées des monographies de produit. CADDRA recommande de débuter en général avec la plus petite posologie disponible.  
Document développé par Annick Vincent MD ([www.attentiondeficit-info.com](http://www.attentiondeficit-info.com)) et l'équipe de Direction des communications et de la philanthropie, Université Laval.

## ILLUSTRATION D'UNE SYNAPSE



Illustrations tirées du livre : Mon cerveau a encore besoin de lunettes, Annick Vincent, Québec Livres 2010. [www.attentiondeficit-info.com](http://www.attentiondeficit-info.com)

## Démarche de traitement pharmacologique du TDAH\*

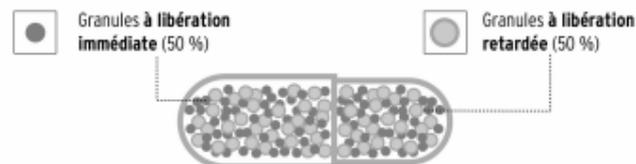
\* Attention: Ceci ne peut s'appliquer pour tous : toujours individualiser le plan de traitement. Pour les informations spécifiques concernant l'introduction, l'ajustement et le changement de la médication pour le TDAH, les cliniciens sont invités à consulter le guide de pratique canadien en TDAH ([www.caddra.ca](http://www.caddra.ca)).

### Diagnostic TDAH + indication de traiter médicalement :

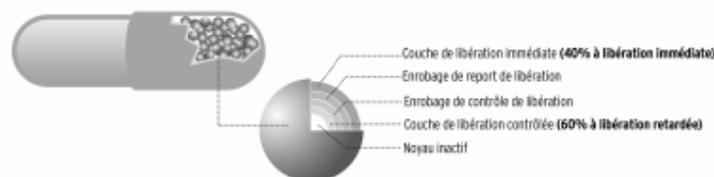
- Débuter psychostimulant à longue action (à base d'amphétamines ou de méthylphénidate)
  - Considérer durée d'action, mode de libération et ingrédient actif
  - Possibilité de combiner avec un non stimulant ou d'ajouter un stimulant à courte action pour prolonger les effets cliniques
- Échec/intolérance : Tenter autre psychostimulant à longue action
  - Considérer durée d'action, mode de libération et ingrédient actif
  - Possibilité de combiner avec un non stimulant ou d'ajouter un stimulant à courte action pour prolonger les effets cliniques
- Échec/intolérance: Envisager non-stimulant en monothérapie
- Réponse sous-optimale: Envisager non-stimulant en traitement adjuvant

## Méthodes de libération prolongée des psychostimulants à longue action

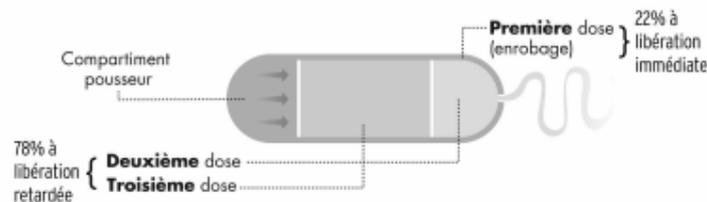
### ADDERALL XR<sup>MD</sup>



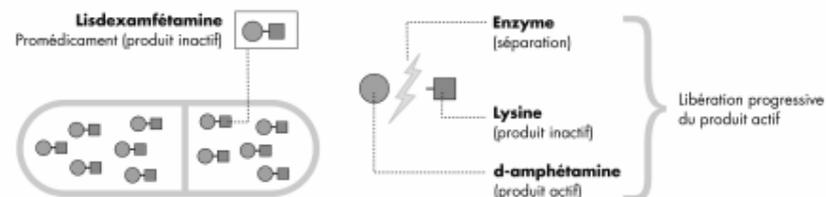
### BIPHENTIN<sup>MD</sup>



### CONCERTA<sup>MD</sup>



### VYVANSE<sup>MD</sup>





# Questions ?



# Références

- Stahl's essential psychopharmacology online, 4th edition. Chapter 12: Attention deficit hyperactivity disorder and its treatment
- Lignes directrices canadiennes sur le TDAH, CADDRA, version 2014, chapitre 7: Traitement pharmacologique du TDAH
- Vigilance Santé, version février 2016
- Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders (review), Pringsheim T et Steeves T, Cochrane collaboration, 2011
- Appetite stimulants for people with cystic fibrosis (review), Chinuck R, Dewar J, Baldwin DR, Hendron E, Cochrane collaboration, 2014
- TDAH (présentation), Dr Martin Gignac, La santé mentale: Mise à jour en psychiatrie pour les médecins de famille, fev 2016
- Quand le cerveau à besoin de lunettes ! TDAH: Trucs et astuces pour pharmaciens (présentation), Dre Annick Vincent, Symposium de la faculté de pharmacie de l'université Laval- Enjeux autour de la psychiatrie, oct 2014



# Références

- Mise à jour du traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant- Pages bleues, Shahid NA, Québec pharmacie Vol 55, No 7, Juillet-août 2008
- Révision des lignes directrices de la CADDRA- Traitement pharmacologique du TDAH (présentation), Dre Christine Cyr, sept 2014
- Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention deficit/hyperactivity disorder, Bentz LM, Scates AC, Annals of pharmacotherapy, janvier 2010, volume 44
- Attention deficit hyperactivity disorder in children. Gale C et coll., Clin Evid 2005; 13: 265-278.
- Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. Kratochvil CJ et coll. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41 (7): 776-84.