

NEUROPHARMACOLOGIE DU TDAH

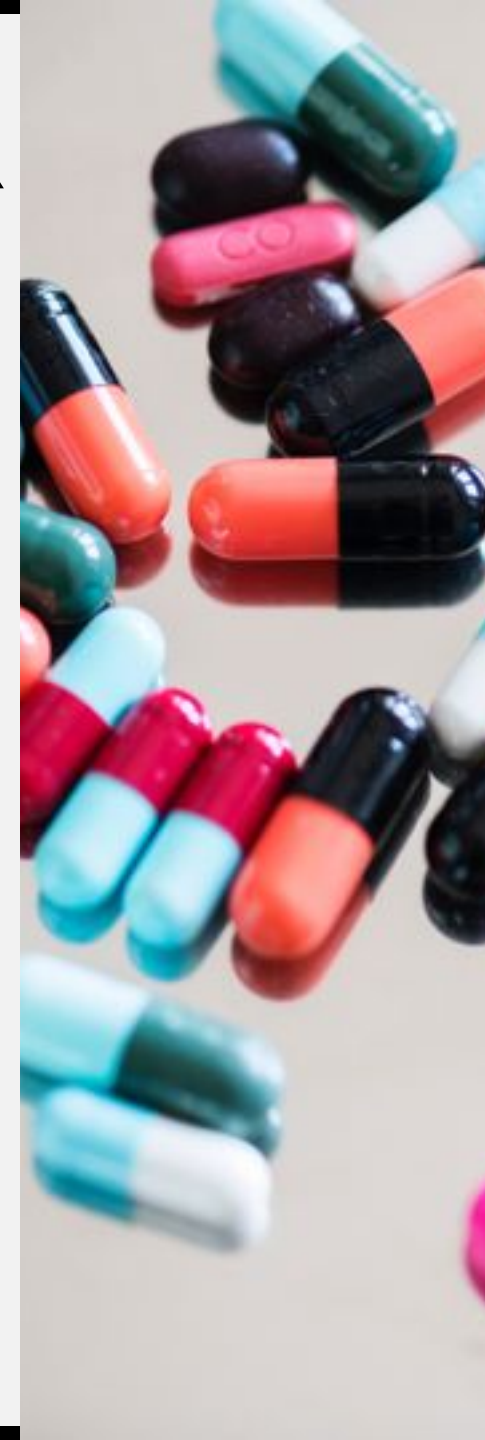
*et comment intervenir
comme pharmacien
communautaire en TDAH*

Jean-Christophe Raymond, BSc, PharmD.



PRÉSENTATION DU CONFÉRENCIER

- Détenteur d'un B.Sc. en Neurosciences et pharmacologie de l'Université McGill et d'un Pharm.D. de l'Université Laval;
- Pharmacien-chef au Proximed Bergeron et Gosselin de Saint-Jérôme;
- Co-fondateur et associé principal de Campeau-Calfat et Raymond, pharmaciens, SENCRL, entreprise dévouée à l'avancement de la surveillance de la thérapie médicamenteuse;
Partager nos expériences par de la formation et de l'accompagnement au développement de services cliniques rentables;
Mission: Promouvoir le rôle clinique du pharmacien communautaire.
- Conférencier passionné par la révision de la médication ainsi que la rentabilisation et l'optimisation des projets et activités cliniques en pharmacie;



TDAH: Neurophysiopathologie

- ❑ Évolution des théories neurologiques:
 - ❑ Déficits divers en dopamine dans voies préfrontales
 - ❑ Trouble de connectivité fonctionnelle plutôt que dans des régions spécifiques
 - ❑ Rôle majeur du réseau du Mode Par Défaut dans la distraction, la rêvasserie



Le réseau du Mode Par Défaut (MPD)

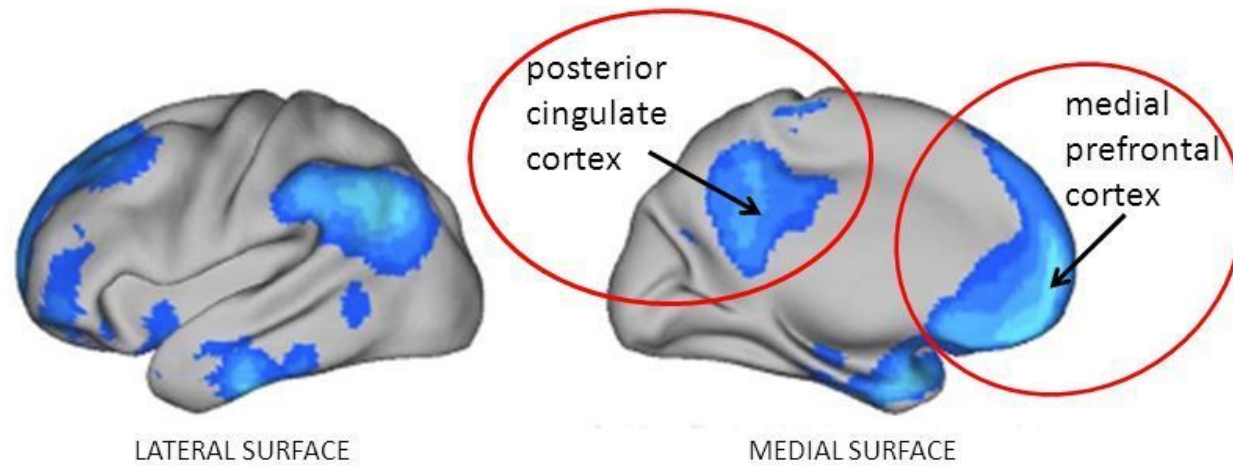
- ❑ Découvert en 2001 en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)
 - ❑ Demande aux sujets de ne penser à rien en particulier
 - ❑ Prendre une mesure de base de l'activité du cerveau
 - ❑ Découvert un cerveau qui s'active quand on tombe "dans la lune" ou qu'on est distrait d'une tâche
 - ❑ Hypo-activation lors de la concentration sur une tâche
 - ❑ Régulé et inhibé par le cortex pré-frontal



Le réseau du Mode Par Défaut (MPD)

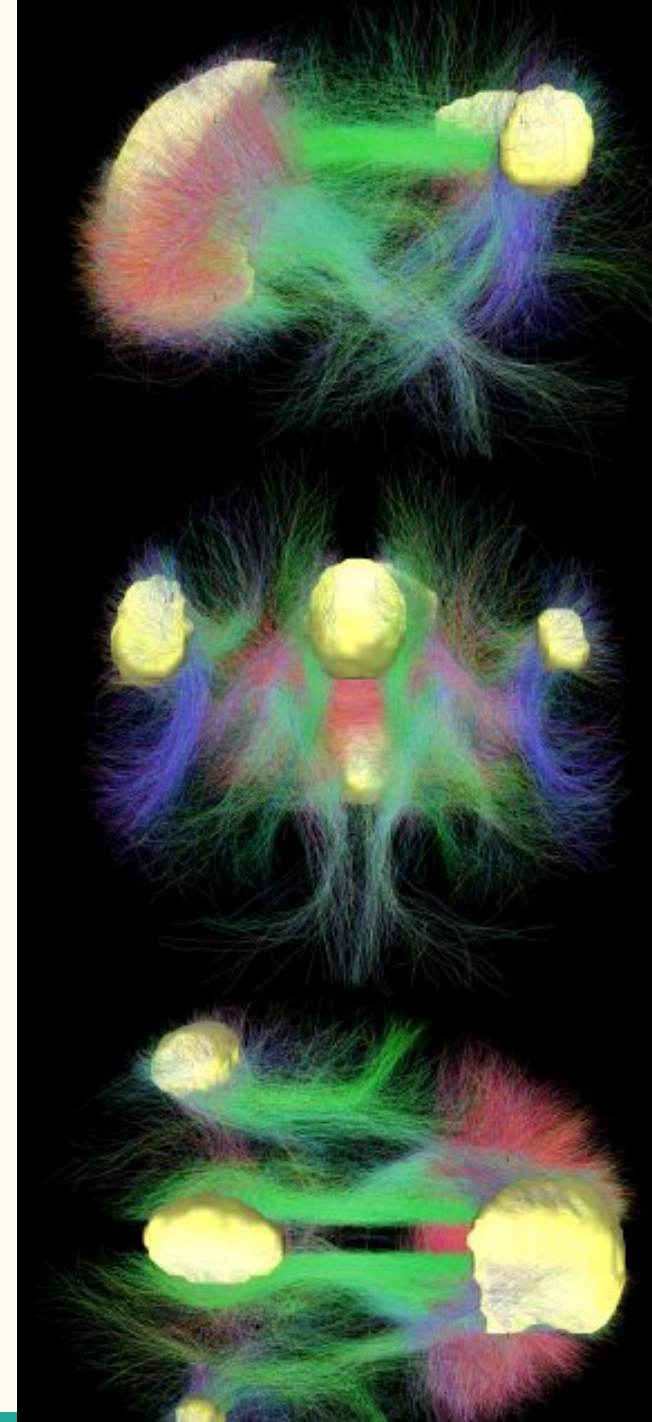
Default Mode Network

Meta-analysis of brain regions more active at “rest” than during task



Buckner et al, *Ann NY Acad Sci*, 2008

Definition: a specific, anatomically defined brain system preferentially active when individuals are left to think to themselves undisturbed



Dopaminergic modulation of default mode network brain functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder

Richard B. Silberstein^{1,2} | Andrew Pipingas¹ | Maree Farrow³ | Florence Levy⁴ | Con K. Stough¹

¹Centre for Human Psychopharmacology, Swinburne University, Hawthorn, Vic., Australia

²Neuro-Insight Pty Ltd, Melbourne, Vic., Australia

³Wicking Dementia Research and Education Centre, University of Tasmania, Hobart, Australia

⁴Head, Child and Family East, Prince of Wales Hospital and School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

Correspondence

Richard B. Silberstein, Centre for Human Psychopharmacology, Swinburne University, Hawthorn, Vic., Australia.
Email: rsilberstein@swin.edu.au

Funding information

This work was supported by National Health and Medical Research Council (NHMRC), Grant/Award Number: 0541000.

Abstract

Introduction: Recent evidence suggests that attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with a range of brain functional connectivity abnormalities, with one of the most prominent being reduced inhibition of the default mode network (DMN) while performing a cognitive task. In this study, we examine the effects of a methylphenidate dose on brain functional connectivity in boys diagnosed with ADHD while they performed a cognitive task.



Method: Brain functional connectivity was estimated using steady-state visual evoked potential partial coherence before and 90 min after the administration of a methylphenidate dose to 42 stimulant drug-naïve boys newly diagnosed with ADHD while they performed the A-X version of the continuous performance task (CPT A-X).

Results: Methylphenidate robustly reversed the transient functional connectivity increase in the A-X interval seen premedication to a postmedication decrease during this interval. In addition, methylphenidate-induced reductions in individual reaction time were correlated with corresponding reductions in functional connectivity.

Conclusion: These findings suggest that methylphenidate suppresses the increased functional connectivity observed in ADHD and that such suppression is associated with improved performance. Our findings support the suggestion that the increased functional connectivity we have observed in ADHD is associated with abnormal DMN activity. In addition, we comment on the significance of specific frequency channels mediating top-down communication within the cortex and the extent to which our findings are selectively sensitive to top-down intracortical communication.



Meditation or Medication? Mindfulness training versus medication in the treatment of childhood ADHD: a randomized controlled trial

Renée Meppelink  , Esther I. de Bruin and Susan M. Bögels

BMC Psychiatry BMC series – open, inclusive and trusted 2016 16:267

<https://doi.org/10.1186/s12888-016-0978-3> | © The Author(s). 2016

Received: 8 July 2016 | Accepted: 15 July 2016 | Published: 26 July 2016

Abstract

Background

Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder (ADHD) is, with a prevalence of 5 %, a highly common childhood disorder, and has severe impact on the lives of youngsters and their families. Medication is often the treatment of choice, as it currently is most effective. However, medication has only short-term effects, treatment adherence is often low and most importantly; medication has serious side effects. Therefore, there is a need for other interventions for youngsters with ADHD. Mindfulness training is emerging as a potentially effective training for children and adolescents with ADHD. The aim of this study is to compare the (cost) effectiveness of mindfulness training to the (cost) effectiveness of methylphenidate in children with ADHD on measures of attention and





**TRAITEMENT DU TDAH:
INTRODUCTION**

Objectifs du traitement du TDAH

1. Maximiser le fonctionnement de l'enfant

(Développement, co-morbidités)

2. Améliorer les relations avec les parents,
la fratrie, les pairs et les professeurs

3. Minimiser les comportements perturbateurs

4. Améliorer les compétences académiques

5. Améliorer l'autonomie

6. Améliorer l'estime de soi

7. Améliorer la sécurité en communauté

Pediatrics 2001; 108: 1033-43



INTRODUCTION

Présentation des choix de traitement



Psychostimulants

Inh. Sélectif de la Noradrénaline

Agoniste α -2A Adrénnergique

À base de Méthylphénidate

Atomoxetine

Guanfacine

À base d'Amphétamines

Clonidine



INTRODUCTION

Avant de commencer un traitement...

Concernant tous les traitements pharmacologiques du TDAH

Précautions

- Grossesse et allaitement
- Antécédents personnels ou familiaux de :
 - Maladie cardiovasculaire
 - Maladie bipolaire
 - Psychoses

Paramètres à suivre

- Taille et poids
- Changement dans l'humeur, anxiété, trouble d'usage de substance, humeur, anxiété, substance trouble d'usage, symptômes psychotique ou maniaque.
- Comportement ou idée suicidaire
- Comportement agressif nouveau ou empiré
- Sommeil
- Appétit
- Irritabilité



A collection of various colorful capsules and tablets scattered on a reflective surface. The capsules are in various colors including teal, black, orange, red, and white. There are also several round tablets in yellow, white, and pink. In the background, a glass vial is partially visible. The overall scene is brightly lit, creating clear reflections on the surface.

TRAITEMENT DU TDAH: LES PSYCHOSTIMULANTS

PSYCHOSTIMULANTS

À base de Méthylphénidate et d'Amphétamines

- Les psychostimulants se sont montrés **efficaces pour** :
 - Réduire : **l'inattention, l'hyperactivité, l'impulsivité**
 - Améliorer les comportements perturbateurs et à un moindre degré les résultats scolaires et la relation avec les pairs.
- En général, **tous les produits seraient aussi efficace les uns que les autres**.
 - Une récente étude suggère que le lisdexamfétamine (Vyvanse) serait un peu plus efficace que le méthylphénidate, mais que son utilisation comporterait plus de risques. *Très important de garder en tête la sécurité du traitement en tant que pharmacien.*
- Indiqué dans le traitement du TDAH **à partir de 6 ans**
 - Une étude a démontré la sécurité du méthylphénidate à libération immédiate chez les enfants à partir de 3 ans. Cependant, son utilisation chez cette population n'est pas supporté par les grandes institutions et devrait se faire sous la surveillance étroite d'un spécialiste.
- Les psychostimulants inhibent tous la recapture de la **dopamine**, mais les **amphétamines** renversent **aussi** l'action des transporteurs **noradrénergiques**.

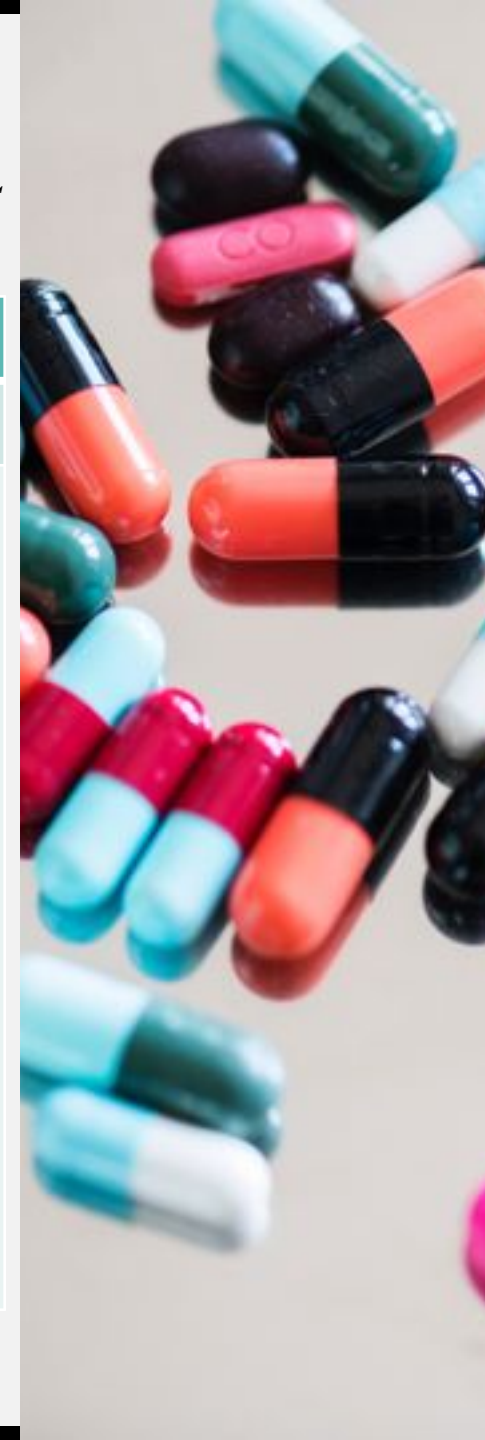


PSYCHOSTIMULANTS

À base de Méthylphénidate et d'Amphétamines

Concernant les psychostimulants

Contre-indications	Précautions	Paramètres à suivre
<ul style="list-style-type: none">• Utilisation d'inhibiteur de monoamine oxydase (jusqu'à 14 jours après)• Glaucome• Hyperthyroïdie non contrôlée• Hypertension modérée à sévère• Antécédents de manie et de psychose• Phéochromocytome• Maladie cardiovasculaire symptomatique	<ul style="list-style-type: none">• Trouble d'utilisation de substance• Anxiété• Insuffisance rénale• Présence de tics• Épilepsie• Maladies vasculaires périphériques incluant le syndrome de Raynaud	<ul style="list-style-type: none">• Tension artérielle et pouls• Retard de croissance• Maladies vasculaires périphérique



PSYCHOSTIMULANTS

À base de Méthylphénidate et d'Amphétamines

TABLE 3 Stimulant Side Effects

Side Effect	Management
Gastrointestinal distress	Typically self-resolves Symptomatic care
Headache	Typically self-resolves Symptomatic care
Appetite suppression	Counsel on high-protein, high-calorie nutrition and frequent snacks
Insomnia	Counsel on sleep hygiene Consider melatonin as needed
Elevated blood pressure and heart rate	No action if within age-appropriate norms and asymptomatic
Agitation or mood disturbance	Discern direct medication (emotional symptoms correlate with expected time of medication effect) as opposed to rebound effect (emotional symptoms occur later in day as medication expected to wearing off) If medication effect, discontinue medication If rebound effect, may add short-acting stimulant in afternoon
Tics (note: stimulants are not causative but may uncover or exacerbate)	If no impairment, no action If distressing, taper or discontinue stimulant medication and consider guanfacine ER or clonidine ER monotherapy or augmentation
Transient growth effects (ultimate adult height not compromised)	No action
Priapism (rare)	Medical emergency; discontinue medication

**Tiré de Pediatric Psychopharmacology for Treatment of ADHD, Depression and Anxiety, 2015*



PSYCHOSTIMULANT À BASE DE MÉTHYLPHÉNIDATE

Produits disponibles sur le marché

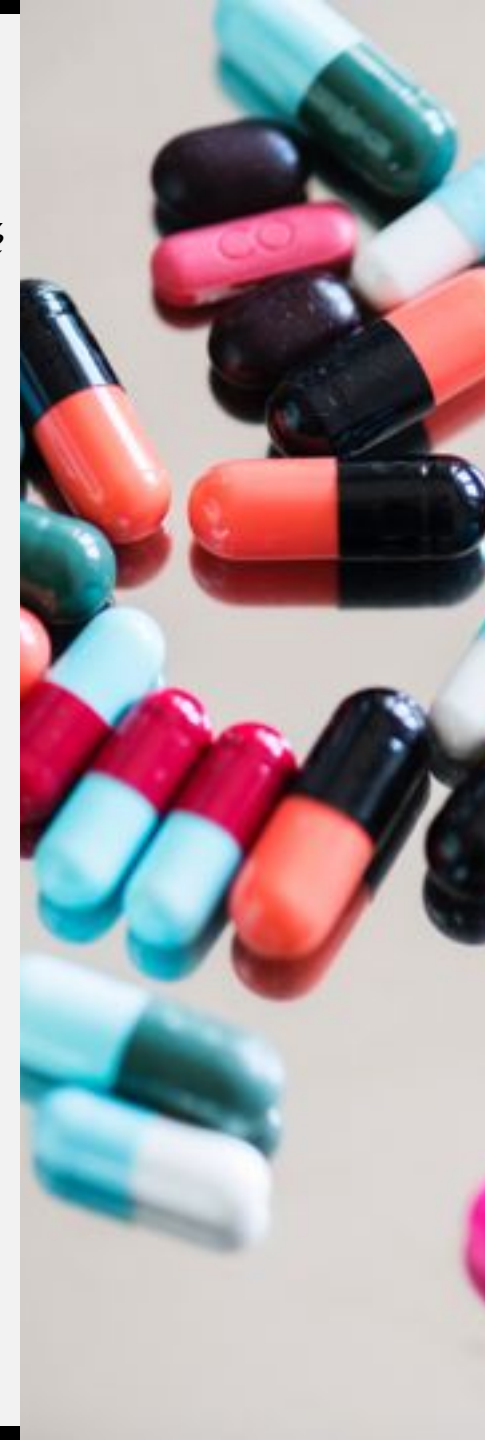
Méthylphénidate à longue action

	Début d'action	Durée d'action	Libération immédiate /longue durée (%)
Biphentin [®]	0,5 à 2h	10 à 12h	40/60
Concerta [®]	0,5 à 2h	10 à 12h	22/78
Foquest ^{®*}	1h	16h	20/80
Teva-MPH-ER-C	0,5 à 2h	10 à 12h	Continue
Ritalin SR [®] et ses génériques	0,5 à 2h	3 à 8h	Continue

Méthylphénidate à courte action

	Début d'action	Durée d'action
Ritalin [®]	0,5 à 2h	3 à 5h

**produit non remboursé par la RAMQ*




PSYCHOSTIMULANT À BASE D'AMPHÉTAMINES

Produits disponibles sur le marché

Amphétamines			
	Début d'action	Durée d'action	Libération immédiate /longue durée (%)
Adderall XR [®]	0,5 à 2h	10 à 12h	50/50
Vyvanse [®]	0,5 à 2h	13h (enfant) 14h (adulte)	Continue
Dexedrin Spansule ^{®*}	0,5 à 2h	6 à 8h	Continue
Dexedrine [®]	0,5 à 2h	3 à 5h	-

**Seul produit «longue action » remboursé par la RAMQ sans code d'exception.*





**TRAITEMENT DU TDAH:
INH. SÉLECTIF DE LA
NORADRÉNALINE**

INH. SÉLECTIF DE LA NORADRÉNALINE

Généralités

Inh. Sélectif de la Noradrénaline

	Début d'action	Durée d'action	Libération immédiate /longue durée (%)
Strattera® (Atomoxetine)	4 semaines	24h	Continue



INH. SÉLECTIF DE LA NORADRÉNALINE

Généralités

- Atomoxetine (**Strattera[®]**)
- Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline (semble potentialiser par la bande la dopamine au niveau pré-frontal)
- Efficacité au niveau du contrôle de l'attention serait inférieure à celle des psychostimulants.
- Bénéfice marqué lorsqu'il y a un **trouble d'anxiété comorbide** (efficacité démontrée pour contrôler symptômes d'anxiété et éviter l'aggravation des symptômes que pourraient causer l'utilisation de PS)
- L'atomoxetine n'est pas indiquée en combinaison avec les psychostimulants et **son utilisation en combinaison devrait être réservés aux cas complexes de TDAH résistant.**

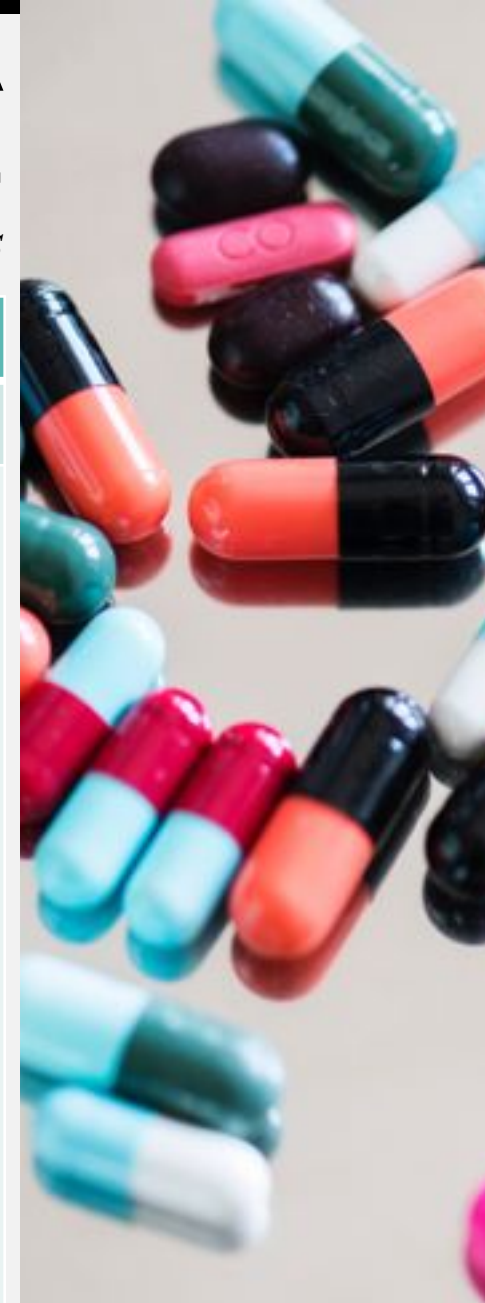


INH. SÉLECTIF DE LA NORADRÉNALINE

Précautions

Concernant l'Atomoxetine

Contre-indications	Précautions	Paramètres à suivre
<ul style="list-style-type: none">• Utilisation d'inhibiteur de monoamine oxydase (jusqu'à 14 jours après)• Glaucome• Hyperthyroïdie non contrôlée• Hypertension modérée à sévère• Antécédents de manie et de psychose• Phéochromocytome• Maladie cardiovasculaire symptomatique ou sévère• Athérosclérose avancée	<ul style="list-style-type: none">• Asthme• Métaboliseurs lents du CYP2D6• Maladies vasculaires périphériques incluant le syndrome de Raynaud	<ul style="list-style-type: none">• Priapisme et rétention urinaire• Signes et symptôme d'une fonction hépatique diminuée• Retard de croissance• Maladies vasculaires périphérique



INH. SÉLECTIF DE LA NORADRÉNALINE

En deuxième ligne de traitement

L'atomoxetine serait particulièrement intéressante chez les patients qui :

- Nécessite **24h de couverture** des symptômes.
- Ont des **tics ou une anxiété** qui s'empirent sous les stimulants.
- Ont eu une **résistance/des effets secondaires aux stimulants**
- Ont un **trouble d'usage de substance** connu ou potentiel.
- Ont des troubles d'**énurésie**.



INH. SÉLECTIF DE LA NORADRÉNALINE

Gestion des effets secondaires

TABLE 5 Nonstimulant ADHD Medication Side Effects

	Management
Atomoxetine side effects	
Gastrointestinal distress	Typically self-resolves Symptomatic care
Headache	Typically self-resolves Symptomatic care
Sedation	Administration at bedtime
Suicidal ideation	Rare but warrants reevaluation and potential medication discontinuation
Hepatotoxicity (rare)	Counsel families on warning signs and symptoms with initial prescription; discontinue medication
Transient growth effects	No action
Elevated blood pressure or heart rate	No action if within age appropriate norms and asymptomatic
Priapism (rare)	Medical emergency; discontinue medication

**Tiré de Pediatric Psychopharmacology for Treatment of ADHD, Depression and Anxiety, 2015*





**TRAITEMENT DU TDAH:
AGONISTE SÉLECTIF α -2A
ADRÉNERGIQUE**

AGONISTE SÉLECTIF A-2A ADRÉNERGIQUE

En deuxième ligne de traitement

Agoniste sélectif

	Début d'action	Durée d'action	Libération immédiate /longue durée (%)
Intuniv XR [®] (Guanfacine)	1 à 2 semaines	24h	Continue



AGONISTE SÉLECTIF A-2A ADRÉNERGIQUE

La guanfacine

- Intuniv XR[®] serait moins efficace que les psychostimulants, ce qui le laisse en deuxième ligne de traitement.
- La monothérapie devrait seulement être amorcé si l'utilisation des psychostimulants n'est pas possible.
- L'adhésion au traitement est crucial à cause du risque d'hypertension rebond.
- Aucune littérature ne supporte son utilisation chez les plus de 17 ans.

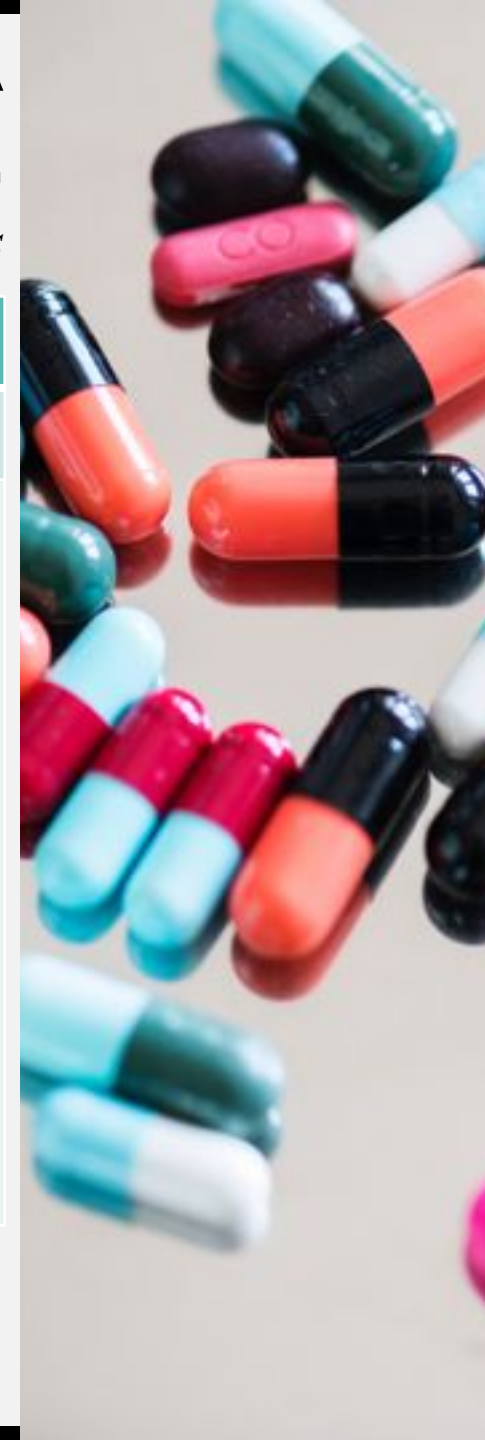


AGONISTE SÉLECTIF A-2A ADRÉNERGIQUE

Précautions

Concernant les agonistes adrénergiques

Contre-indications	Précautions	Paramètres à suivre
<ul style="list-style-type: none">• Incapacité du patient à prendre sa médication régulièrement	<ul style="list-style-type: none">• Insuffisance hépatique• Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none">• Somnolence• Tension artérielle, risque d'hypotension ou d'hypertension rebond si arrêt brusque.• Bradycardie, syncope• Élongation du QTc



AGONISTE SÉLECTIF A-2A ADRÉNERGIQUE

En deuxième ligne de traitement

- La Guanfacine serait particulièrement intéressante dans certains cas:
 - Comme **adjuvant à un traitement psychostimulant** lorsque les AMP et les MPH n'ont pas pu contrôler de façon optimale les symptômes d'inattention en monothérapie.
 - Lorsqu'une durée d'action de 24h est souhaitée
 - Lorsque **l'enfant présente des tics associé à un TSA, une anxiété importante, un trouble d'opposition ou d'agression/impulsivité importante.**
- La clonidine représente une **troisième ligne de traitement**, son utilisation devrait se faire sous la supervision d'un spécialiste.



AGONISTE SÉLECTIF A-2A ADRÉNERGIQUE

Gestion des effets secondaires

TABLE 5 Nonstimulant ADHD Medication Side Effects

	Management
Guanfacine ER and clonidine ER side effects	
Gastrointestinal distress	Typically self-resolves Symptomatic care
Headache	Typically self-resolves Symptomatic care
Decreased blood pressure or heart rate	No action if within age appropriate norms and asymptomatic
Sedation	Typically self-resolves Administration at bedtime

**Tiré de Pediatric Psychopharmacology for Treatment of ADHD, Depression and Anxiety, 2015*



BIBLIOGRAPHE

- Dean Elbe, Tyler R. Black, Ian R. McGrane, Ric M. Procyshyn. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents. 4^e ed. Boston (ISBN: 9780889375505) : Hopgreffe; 2019
- Daphne J Korczak. Position Statement : Use of selective serotonin reuptake inhibitor medications for the treatment of child and adolescent mental illness [En ligne]. Canada : The Canadian Paediatric Society ; 2018. 9 p. Disponible : <<https://www.cps.ca/en/documents/position/use-of-SSRIs-for-child-adolescent-mental-illness>>
- Cathy Southammakosane, Kristine Schmitz. Pediatric Psychopharmacology for Treatment of ADHD, Depression, and Anxiety[En ligne]. États-Unis : 2015. 11p. Disponible : <http://pediatrics.aappublications.org/content/136/2/351>
- Mary Margaret Gleason, Helen Link Egger, Graham J. Emslie, Laurence L. Greenhill et al. Psychopharmacological Treatment for Very Young Children: Contexts and Guidelines [En ligne]. États-Unis: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry;2 007. 1532-1572p.
- Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines, Fourth Edition [En ligne]. Ontario: 2018. 128 p. Disponible : <https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/CADDRA-Guidelines-4th-Edition_-Feb2018.pdf >
- Glenda M. MacQueen, Benicio N. Frey, Zahinoor Ismail, Natalia Jaworska et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly[En ligne]. Canada : Canadian Journal of Psychiatry; 2016. 16 p. Disponible : <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27486148> >



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Jean-Christophe Raymond

📞 +514 826 4771

✉ jcraymond@gbda.ca

