

Intervision TDAH 29.09.25

Dr Caroline Menache Starobinski

Neuropédiatre

Hirslanden-Clinique des Grangettes

Quel médicament pour quel enfant ?



- Pharmacogénétique ?
 - Froehlich et al , CNS Drugs 2010
 - Idéalement : Prédire la réponse au ttt en fonction du patrimoine génétique de chacun.... (profil génétique)
 - Encore impossible : études à large échelle encore nécessaires
- Définir le profil clinique pour chaque traitement ?
- En pratique, adapter en fonction
 - Des besoins: définir le but du traitement
 - De la réponse – ex: monothérapie ou traitement combiné?

Médicaments disponibles en Suisse	
Traitements psychostimulants	Traitements non stimulants
• <u>1ere classe de psychostimulant</u> • Méthylphénidate (Ritaline®, Ritaline® LA, Concerta®, Medikinet®, Medikinet® MR, Equasym® XR) • Dexméthylphénidate (Focalin® XR) • <u>2eme classe de psychostimulant</u> • Lisdexamphétamine (Elvanse®) • Dexamphétamine (Attentin®)	• Atomoxétine (Strattera®) • Guanfacine (Intuniv®)

Adapter le traitement et le suivi en fonction des besoins



Designed by freepick

Besoins

1. Quotidien ou intermittent (ex: uniquement pour les examens)?
2. En classe ou à la maison? Parents séparés...schéma différent ?
3. En journée ou en soirée?
4. Nécessaire pour le sport, la conduite?
5. Quid des consommation OH, cannabis...

Surveillance et contrôle

1. Suivi régulier : fréquent au début (titrage), annuel par la suite
2. But du suivi: adaptation de la posologie (à la croissance, aux changements environnementaux), passage à une forme retard, changement de médicament si nécessaire, **tenter un arrêt de la médication si désiré**, passage à prise en charge pour adultes
3. Suivi croissance, TA, FC

Cas 2 – Jessica* , 16 ans : situation



- Suivie pour TDAH : Ritaline[®] puis Concerta[®]
- Migraines
- Pas revenue en consultation depuis 2 ans
- « Je viens fermer le dossier »
- Plus besoin du Concerta[®] : « J’y arrive aussi sans tt »

Cas 2 – Jessica* , 16 ans : vos suggestions



- On peut arrêter le traitement et le suivi car avec la maturation les symptômes ont disparu :
 - Oui, car on sait que certains patients n'auront plus les critères pour le diagnostic du TDAH à l'âge adulte
 - Non, il faudrait pousser l'évaluation plus loin

Cas 2 – Jessica* , 16 ans : En fait...



- Redouble son année « à cause Covid»
- Mais n'a pas pris son traitement ... à cause du confinement...puis révisions
- Cette année bien au 1^{er} semestre mais résultats en chute au 2^e semestre
- Si prend son traitement de Concerta[®] pas d'effet
- A essayé d'augmenter les doses mais céphalées et ne se sent pas «elle-même»
- **Enfinement si on pouvait lui proposer un autre traitement efficace et mieux toléré serait d' accord de le prendre car elle sent qu' elle a du mal à se concentrer...**

L'objectif du traitement est une réponse optimale



Réponse optimale

La rémission devrait être l'objectif du traitement du TDAH. Cependant, il n'y a pas de définition universellement acceptée de la rémission dans le TDAH² ; La rémission peut être définie comme:

- La rémission symptomatique fait référence à la perte du statut diagnostique complet (c'est-à-dire ne plus remplir les critères du DSM pour le TDAH)² ; ou
- Un score total ADHD-RS-IV de $\leq 18^2$; ou
- Pour les 18 premiers items du SNAP-IV, un score ≤ 1 à chaque item² ; ou
- Un score CGI-S ≤ 2 (2 = peu malade, 1 = pas du tout malade)³ ; ou
- La perte du statut diagnostique, symptômes minimes ou inexistants, et fonctionnement optimal³.

Réponse sous-optimale :

Réponse partielle

Définie comme une amélioration de 25 à 30% des échelles d'évaluation des symptômes¹⁻⁵

Pas de réponse

Amélioration de moins de 25 % sur les échelles d'évaluation des symptômes¹⁻⁵

Intolérance

Effets indésirables intolérables nécessitant l'arrêt du traitement.

Réponse optimale dans votre cabinet :
Disparition ou diminution des symptômes
et amélioration de la qualité de vie
avec le moins d'effets secondaires possibles



Que faire en cas de réponse sous-optimale ?



- **Vérifier l'adhésion aux médicaments**

- Les données indiquent que l'adhésion aux médicaments peut être un problème significatif (le taux de non-adhésion évalué par le comptage des pilules était de 12,8 %, par déclaration du patient de 17,9 % et par le MEMS de 46,2 %).⁶ Pour des médecins surchargés, le simple fait de demander au patient et aux soignants s'il y a eu des difficultés à prendre les médicaments tels que prescrits chaque jour, sans porter de jugement, peut permettre d'obtenir des informations importantes sur l'adhésion.¹

- **La dose de médicament est-elle adéquate ?**

- Si ce n'est pas le cas, la dose doit être augmentée jusqu'à un niveau permettant la rémission des symptômes du TDAH tout en maintenant des effets indésirables tolérables.

- **Le diagnostic est-il correct ?**

- Évaluez les autres troubles qui peuvent ressembler au TDAH et assurez-vous que le diagnostic et le diagnostic différentiel sont corrects.

- **Faut-il s'attaquer en premier lieu aux comorbidités ou leur consacrer plus d'attention ?**

- Dans certains cas, les comorbidités doivent être traitées en premier car elles sont si graves que les symptômes du TDAH ne peuvent être traités de manière adéquate.

- **Réévaluer/ajustez les interventions psychosociales.**

If MPH has been optimized and patient still displays a partial or no response, assess eligibility and consider a switch to another stimulant class (i.e. AMP)

Directives pour le traitement pharmacologique de l'enfant et l'adolescent présentant un TDAH^{1,2,3,4}



 DIRECTIVES ALLEMANDES S3 ¹			 CADDRA ²		 NICE ³	
OPTIONS DE 1 ^E LIGNE	• Méthylphénidate	Stimulants à durée d'action courte ou longue	• Méthylphénidate • Lisdexamphétamine* • Sels mixtes d'amphétamine	Stimulants à durée d'action longue	• Méthylphénidate	Stimulants à durée d'action courte ou longue
OPTIONS DE 2 ^E LIGNE	• Lisdexamphétamine • Dexamphétamine	Si réponse inadéquate au MPH	• Méthylphénidate • Dexamphétamine	Stimulants à durée d'action courte ou moyenne	• Lisdexamphétamine,	Si un traitement sur 6 semaines avec du MPH à une dose adaptée échoue
			• Atomoxétine • Guanfacine	Non-stimulants		
OPTIONS DE 3 ^E LIGNE	• Atomoxétine • Guanfacine	Non-stimulants	• Hors AMM		• Dexamphétamine** • Atomoxétine • Guanfacine	Stimulant ou non stimulants à durée d'action moyenne

*En Suisse, Elvanse® (lisdexamphétamine-dimésylate) est uniquement approuvé après un traitement par méthylphénidate jugé cliniquement inadapté⁴.

**En Suisse, DexAMP est approuvé en 2nd ligne

Informations relatives à la prescription des différents produits disponibles sur: www.swissmedicinfo.ch

Directives NICE (2018)



→ **Proposer le méthylphénidate** (à courte ou longue durée d'action) **comme traitement pharmacologique de première intention** pour les enfants âgés de 5ans (**6ans en CH***) et plus et les jeunes souffrant de TDAH.

*Si réponse
sous-optimale*

→ **Envisager le passage à la lisdexamfétamine** pour les enfants âgés de 5ans (**6ans en CH***) et plus et les jeunes **qui ont eu un essai de 6 semaines de méthylphénidate** à une dose adéquate **et qui n'ont pas retiré suffisamment de bénéfices** en termes de réduction des symptômes du TDAH et des troubles associés.

→ **Envisager la dexamfétamine** pour les enfants âgés de 5ans (**6ans en CH***) et plus et les jeunes dont les symptômes du TDAH **répondent à la lisdexamfétamine mais qui ne peuvent pas tolérer le profil d'effet plus long.**

*Si réponse
sous-optimale*

→ **Proposez l'atomoxétine ou la guanfacine** aux enfants âgés de 5ans (**6ans en CH***) et plus et aux jeunes si:

- ils ne peuvent **pas tolérer le méthylphénidate ou la lisdexamphétamine** ou
- leurs symptômes n'ont **pas répondu à des essais séparés de 6 semaines de lisdexamphétamine et de méthylphénidate**, après avoir envisagé des préparations alternatives et des doses adéquates.

**En suisse, le traitement pharmacologique est indiqué pour les enfants à partir de 6 ans ou plus, le traitement des enfants de moins de 6 ans est donc hors AMM.*

Informations relatives à la prescription des différents produits disponibles sur: www.swissmedinfo.ch

National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité: diagnostic et prise en charge. Directives NICE [NG87], 2018. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>

Zoom sur les traitements pharmacologiques du TDAH



- Traitements psychostimulants

- 1ere classe de psychostimulant (*en 1ère intention*)

- **Méthylphénidate** (Ritaline[®], Ritaline[®] LA, Concerta[®], Medikinet[®], Medikinet[®] MR, Equasym[®] XR)
 - **Dexméthylphénidate** (Focalin[®] XR)

- 2eme classe de psychostimulant

- **Lisdexamphétamine** (Elvanse[®])
 - **Dexamphétamine** (Attentin[®])

- Traitements non-psychostimulants

- **Atomoxétine** (Strattera[®])
 - **Guanfacine** (Intuniv[®])

Méthylphénidate : posologies



- 1 mg/kg/j, parfois plus...ou moins...
- **Variabilité** très importante interindividuelle de l'absorption et du métabolisme (Kimko et al,)
- Débuter par faibles doses : courte durée d'action ou forme retard ! Paliers d'une semaine.
- Titrer en fonction de la réponse et des effets sec.
- Ttt à la carte en fonction du patient et ses activités
- **Probl des cp à avaler versus capsules à ouvrir !**
- **Association formes retard et courte durée possible**



Méthylphénidate (mélange racémique : lévo et dextrogyre)



Avantages

- Effet rapide
- Efficace
- Traitement intermittent possible

Inconvénients / effets sec

- Effet rebond
- Diminution de l'appétit
- Difficultés d'endormissement
- Augmentation des tics
- Céphalées
- Douleurs abdominales
- Tachycardie / augm. TA
- SUR LE LONG TERME:
Effet possible sur croissance staturale

Dexmethylphenidate (Focalin[®] XR)



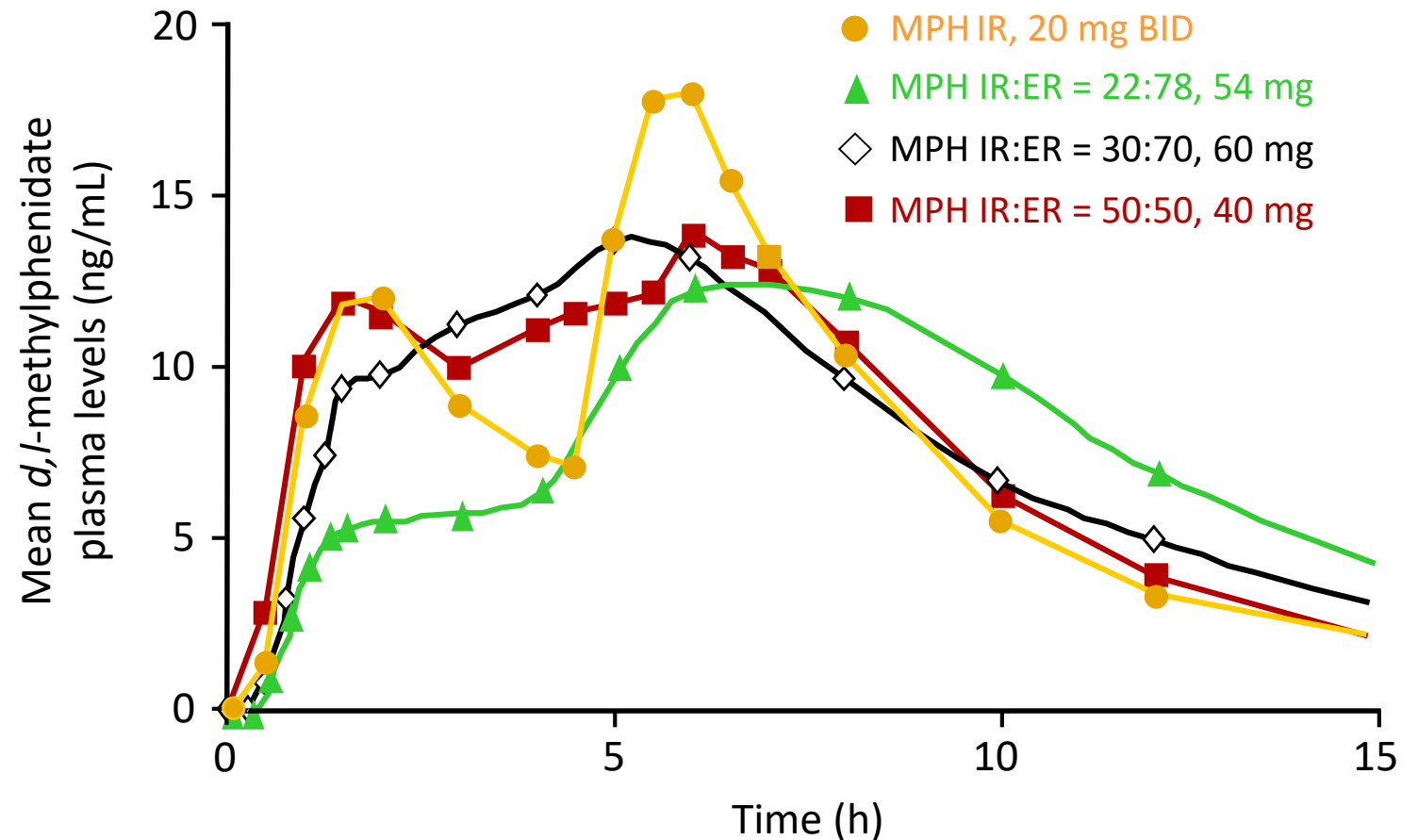
- Isomère **dextrogyre** du méthylphenidate
- Est environ 2x plus puissant que le mélange racémique
- Efficace à la **moitié de la posologie**
- Réduction possible des effets secondaires digestifs et des céphalées, tics, autres...
- Mélange de forme à libération instantanée (50 %) et retardée (50 %)
- Pic à environ 1.5 heures et à 6.5 heures
- Durée d' action : environ 8 h00

Comparaison MPH à libération immédiate et différentes formes de MPH à libération retardée



Chaque forme de MPH à sa propre pharmacocinétique.
Avec les formes à libération retardée on ne reproduit pas complètement les pics plasmatiques de la forme à libération immédiate.

Slide : Courtesy of Dr D. Coghill



Zoom sur les traitements pharmacologiques du TDAH



- Traitements psychostimulants

- 1ere classe de psychostimulant

- **Méthylphénidate** (Ritaline[®], Ritaline[®] LA, Concerta[®], Medikinet[®], Medikinet[®] MR, Equasym[®] XR)
 - **Dexméthylphénidate** (Focalin[®] XR)

- 2eme classe de psychostimulant

- **Lisdexamphétamine** (Elvanse[®])
 - **Dexamphétamine** (Attentin[®])

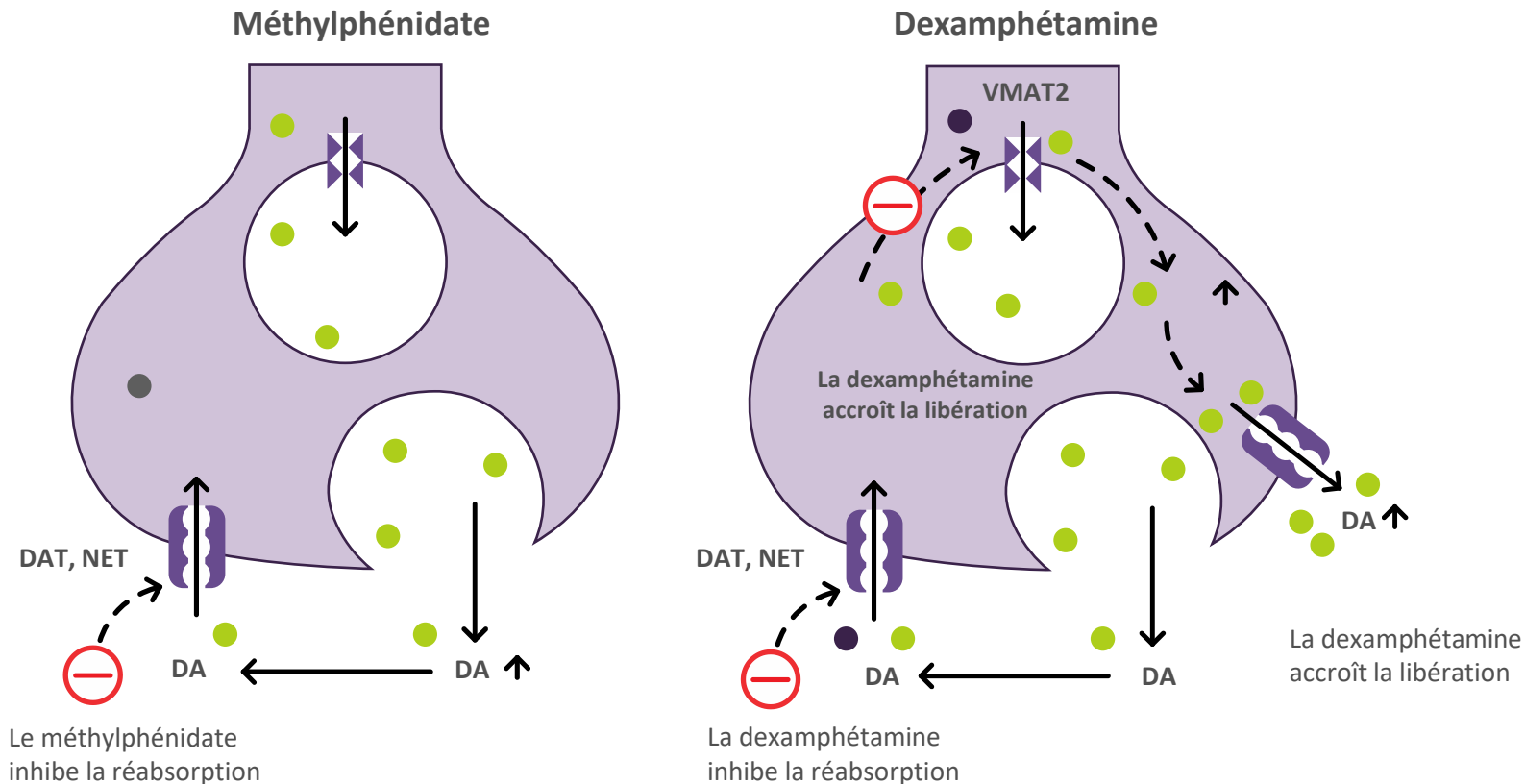
- Traitements non-psychostimulants

- **Atomoxétine** (Strattera[®])
 - **Guanfacine** (Intuniv[®])

Le méthylphénidate et la dexamphétamine présentent des mécanismes d'action similaires mais différents¹



«Des différences en termes de voies métaboliques et de mode d'action entre le méthylphénidate (MPH) et l'amphétamine (AMF), le génotype d'un individu et la pathophysiologie du TDAH peuvent être des facteurs importants dans la détermination de la réponse d'un individu aux différents stimulants.»

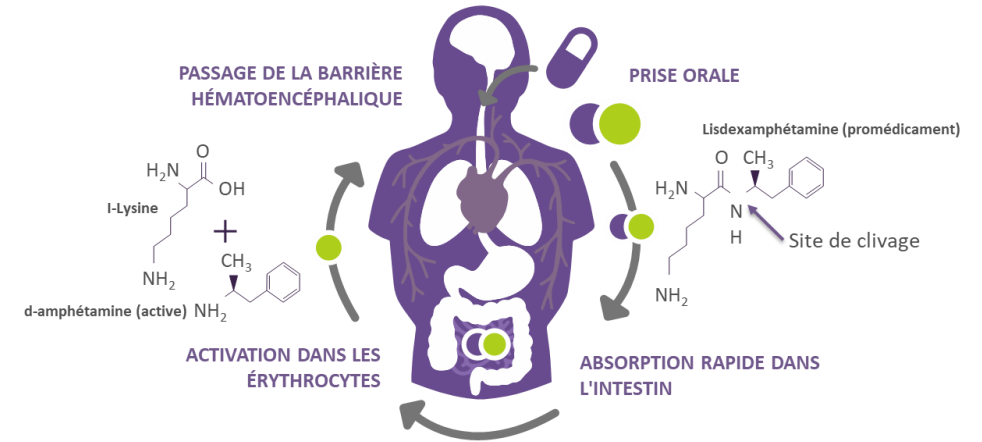


DA: Dopamine DAT: transporteur de la dopamine NET: transporteur de la noradrénaline VMAT2: transporteur vésiculaire des monoamines type 2

Lisdexamphétamine (Elvanse®)



- Forme de longue durée : **13 heures post-dose**¹
- **Prodrogue**^{2,3} → activation dans les globules rouges :
 - Très faible risque d'abus possible,
 - Métabolisme plus stable,
 - Dexamphétamine passe 1^{er} passage hépatique
- Posologie : difficile de donner équivalent MPH
- Effets sec : comme MPH (vertiges ?)
- Indication : 2^{ème} ligne
- **Capsule : peut être ouverte**



Dose de lisdexamphétamine, promédicament		Dose de dexamphétamine après hydrolyse du promédicament	
 20 mg	Dose initiale si indiquée →	5,9 mg	
 30 mg	Dose initiale standard →	8,9 mg	
 40 mg	→	11,9 mg	
 50 mg	→	14,8 mg	
 60 mg	→	17,8 mg	
 70 mg	Dose maximale/jour →	20,8 mg	

Informations relatives à la prescription disponibles sur: www.swissmedicinfo.ch

1. Wigal SB et al. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2009; 3: 17.

2. Pennick M. Absorption of Lisdexamfetamine Dimesylate and Its Enzymatic Conversion to D-Amphetamine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 317–27

3. Sharman J. and Pennick M. Lisdexamfetamine prodrug activation by peptidase-mediated hydrolysis in the cytosol of red blood cells. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 2275–2280.

Lisdexamphétamine (Elvanse®)

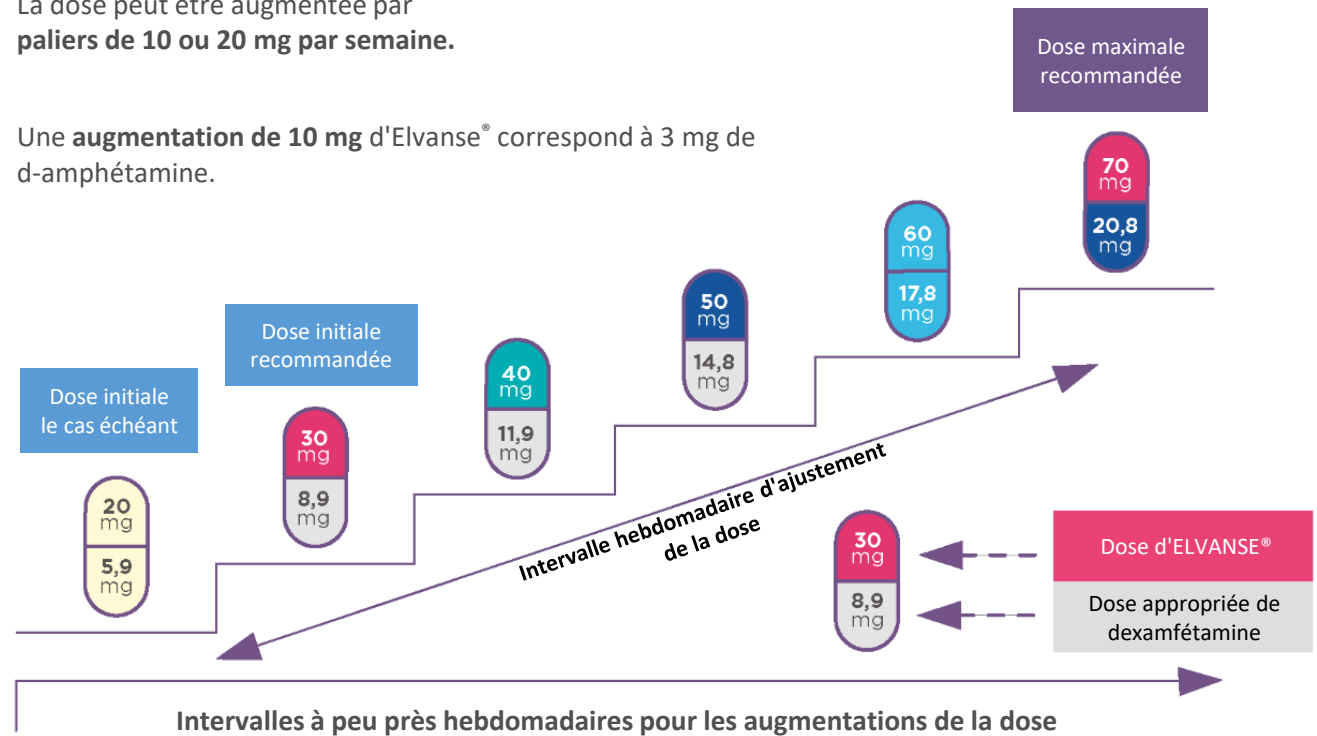
Posologie et adaptation de la dose¹



- La dose initiale, pour tous les patients, est de 30 mg, prise une fois par jour le matin.
- Lorsqu'une dose initiale inférieure est indiquée, les patients peuvent commencer le traitement avec 20 mg par jour, à prendre le matin.
- Une adaptation prudente de la dose est nécessaire au début du traitement. **La posologie doit être personnalisée selon les besoins thérapeutiques et la réponse du patient.**
- Le traitement doit impérativement être interrompu si les symptômes ne s'améliorent pas après une adaptation adéquate de la dose sur une période de 1 mois.
- Elvanse® doit être administré par voie orale à la dose efficace la plus faible.

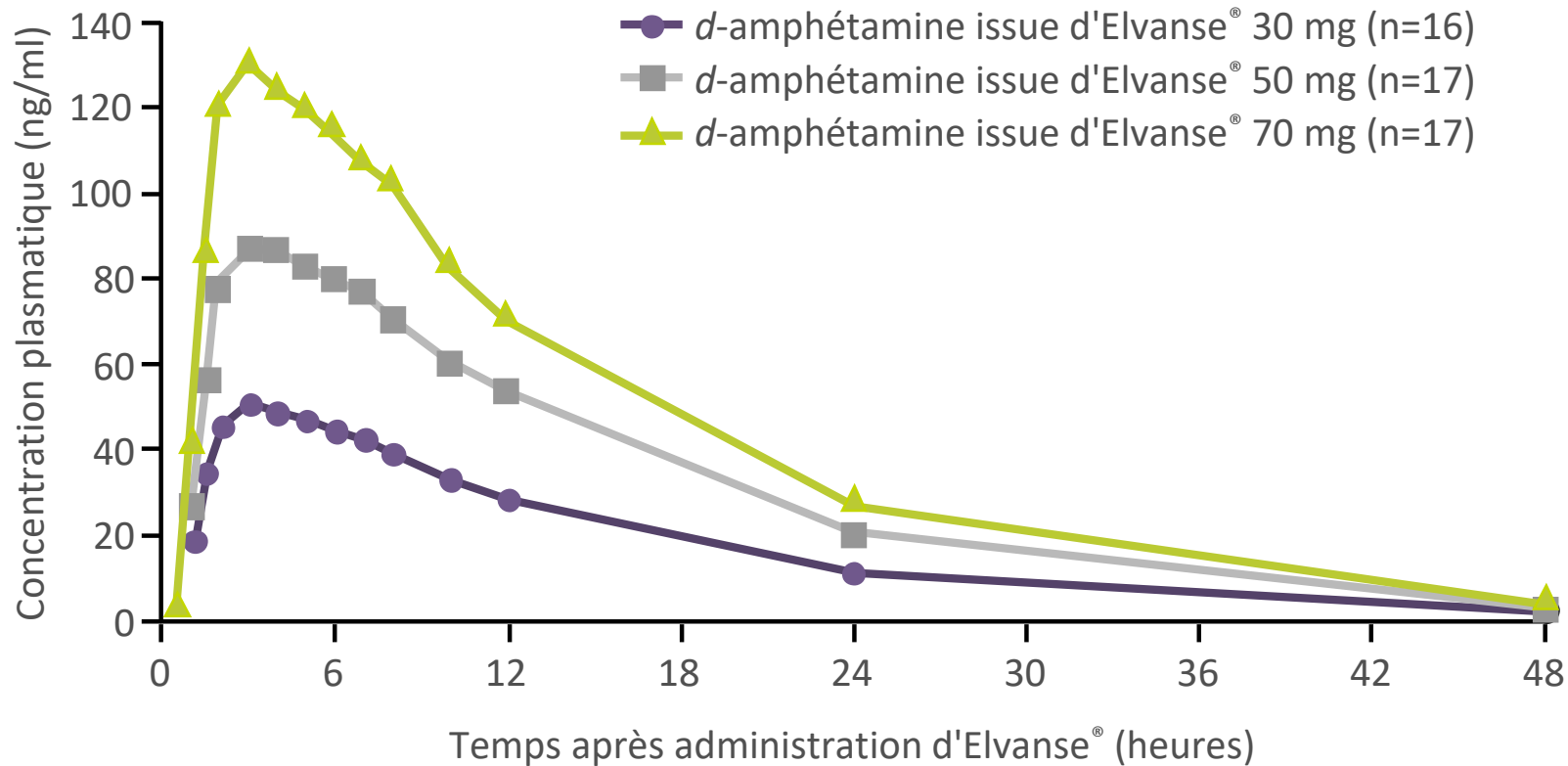
La dose peut être augmentée par paliers de 10 ou 20 mg par semaine.

Une **augmentation de 10 mg** d'Elvanse® correspond à 3 mg de d-amphétamine.



Lisdexamphétamine (Elvanse®)

Libération stable tout au long de la journée¹

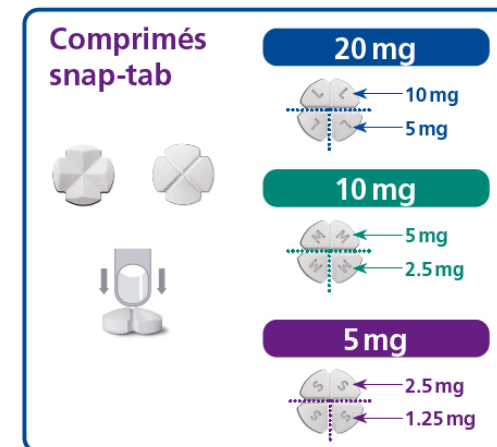


- Étude pharmacocinétique croisée, ouverte, randomisée et à dose unique
- n=17
- Enfants âgés de 6 à 12 ans présentant un TDAH

Dexamphétamine (Attentin®)



- Hémisulfate de dexamphétamine
- Comprimés à 5 mg, 10 mg et 20 mg
- Action en 30 min , durée 4-6.5h
- Prise 1 ou 2 ou 3 x /j selon besoin
- Les cp se coupent en 4 : possibilité de débiter par 1.25 mg
- Recommandation : augmentation posologie de 5mg/sem
- Max 20 à 40 mg /j selon l'âge

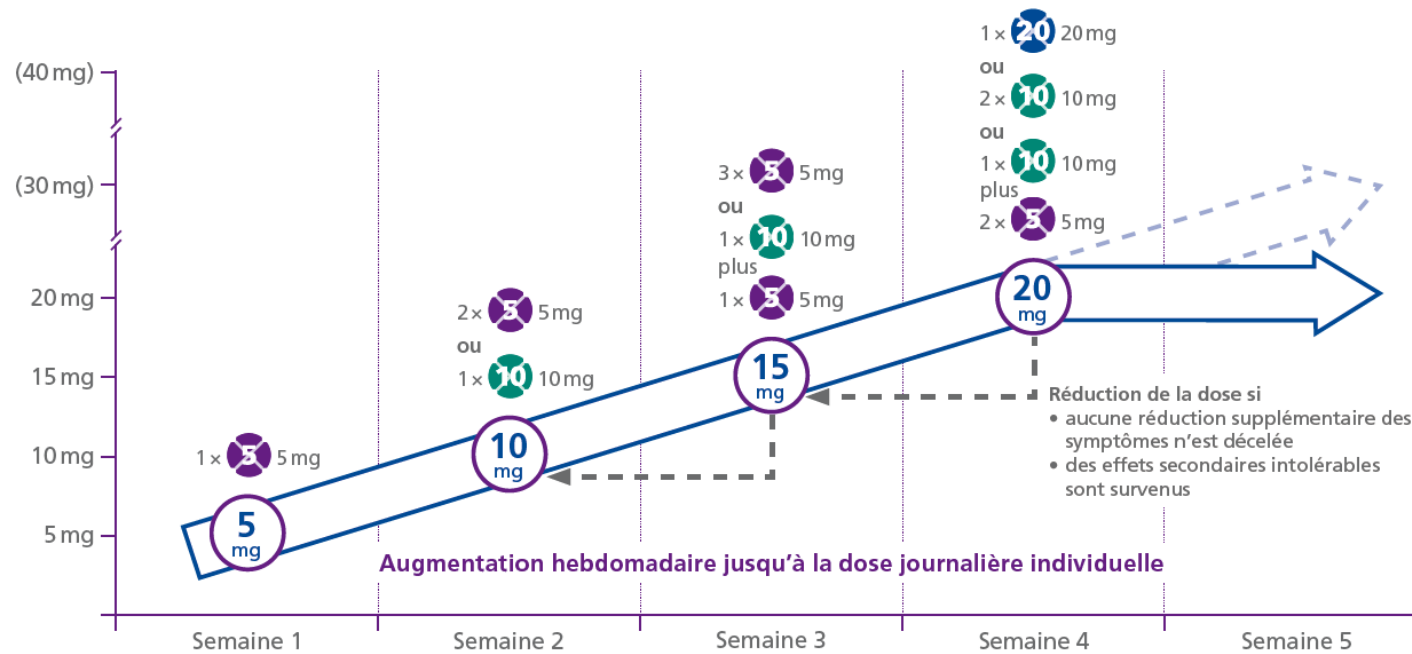


Dexamphétamine (Attentin®)

Posologie et adaptation de la dose



Schéma de titration



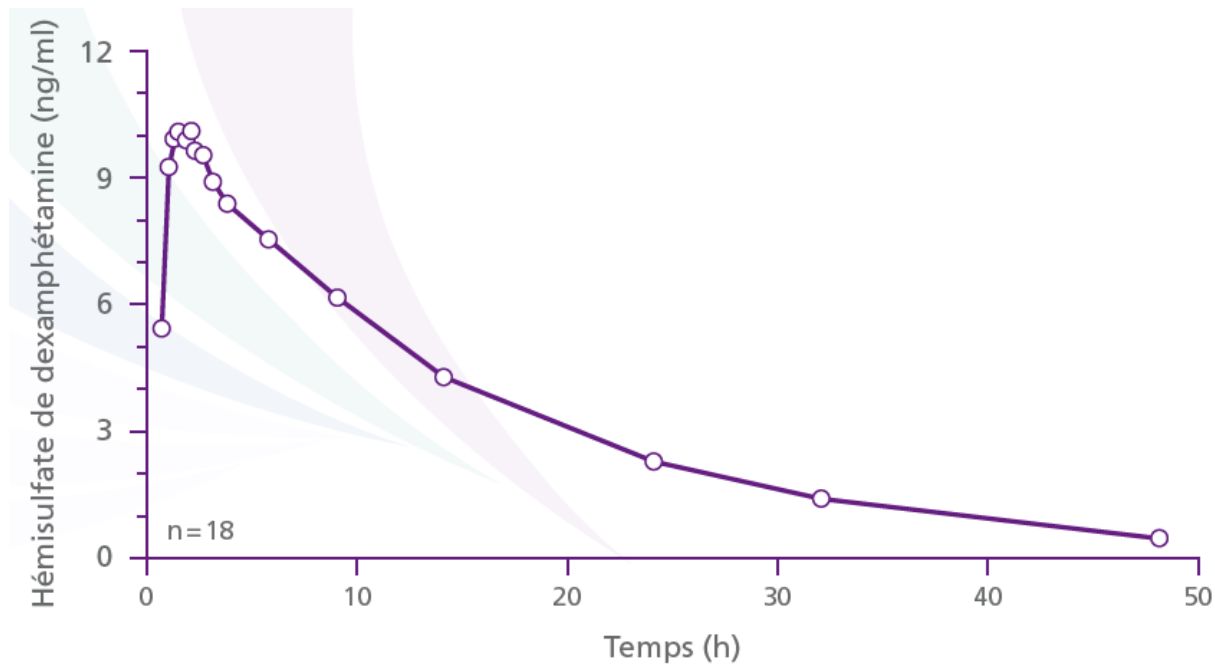
- Moment de la prise : en fonction de la sévérité des symptômes au cours de la journée

Dexamphétamine (Attentin®)

Entrée en action rapide, durée d'action moyenne¹



Pharmacocinétique de 5 mg Attentin®



- Entrée en action rapide
- Durée d'action moyenne

Zoom sur les traitements pharmacologiques du TDAH



- Traitements psychostimulants

- 1ere classe de psychostimulant

- **Méthylphénidate** (Ritaline[®], Ritaline[®] LA, Concerta[®], Medikinet[®], Medikinet[®] MR, Equasym[®] XR)
 - **Dexméthylphénidate** (Focalin[®] XR)

- 2eme classe de psychostimulant

- **Lisdexamphétamine** (Elvanse[®])
 - **Dexamphétamine** (Attentin[®])

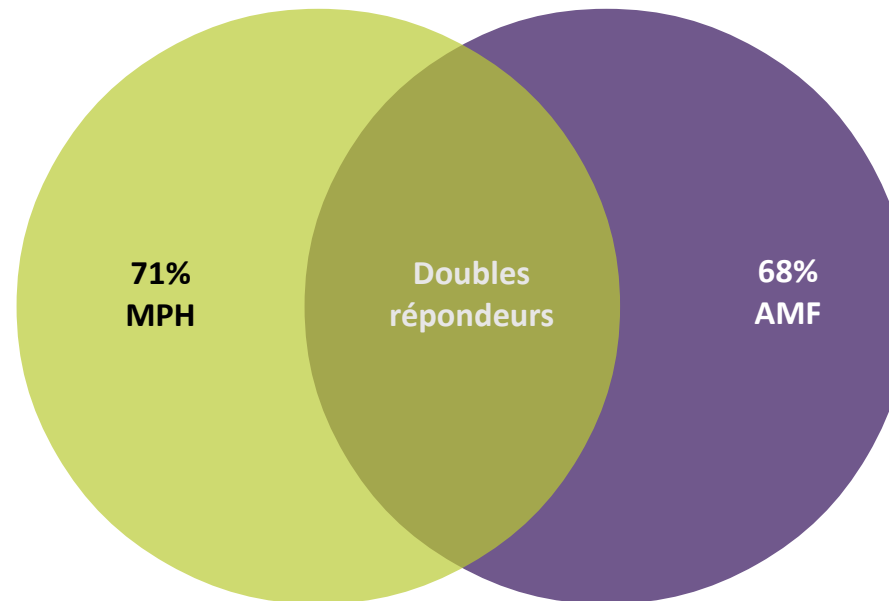
- Traitements non-psychostimulants

- **Guanfacine** (Intuniv[®])
 - **Atomoxétine** (Strattera[®])

Les non-stimulants : une solution pour les patients ne répondant pas de manière optimale aux psychostimulants



Taux de réponse cumulé aux 2 psychostimulants : 91 %



Atomoxétine (Strattera®) : mode d'action et tolérance



- Mode d'action
 - Inhibition du recaptage de la noradrénaline
 - Affinité sélective pour transporteurs de la noradrénaline
 - Action dans les régions sous-corticales frontales (neurones noradrénergiques)
- Tolérance:
 - Affecte moins le sommeil que stimulants
 - Effets sec: céphalées, douleurs abdo, diminution de l'appétit, nausées, somnolence
 - Amélioration de la qualité de vie à court et long terme, aussi comparé à thérapie « standard » préexistante.

Atomoxétine (Strattera®)



Avantages

- Efficacité de 24h00
- Moins d'insomnie
- Moins d'effet sur l'appétit

Inconvénients / effets sec

- Titration lente
- Traitement quotidien
- Fatigue
- Effets sec. digestifs, autres..
- Effet plus modéré

Atomoxetine and Stimulants in Combination
for Treatment of Attention Deficit
Hyperactivity Disorder : Four case reports

Thomas E. Brown, Ph.D.

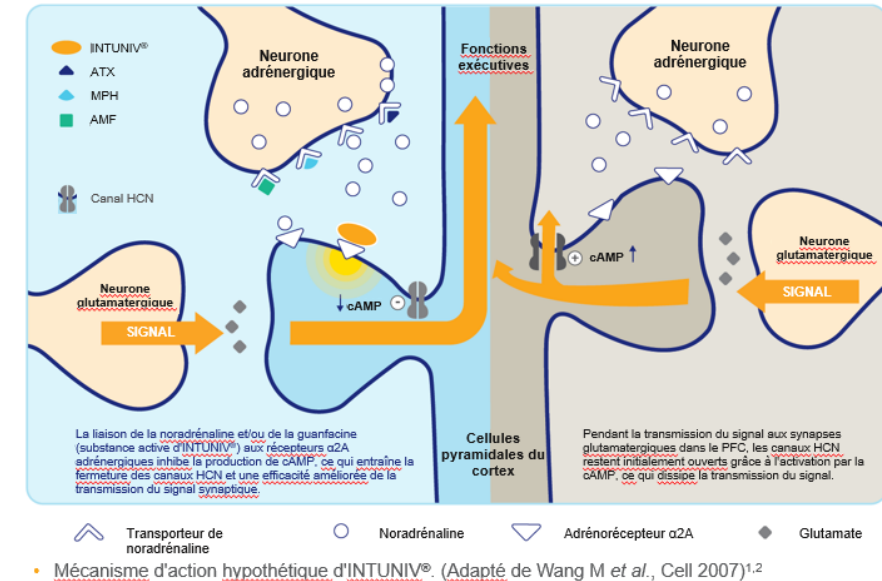
*Journal of Child and Adolescent
Psychopharmacology*
Vol 14, 1 , 2004, pp: 129-136

Pas d'étude sur traitement en association sur
le long terme .

Guanfacine retard (Intuniv®)

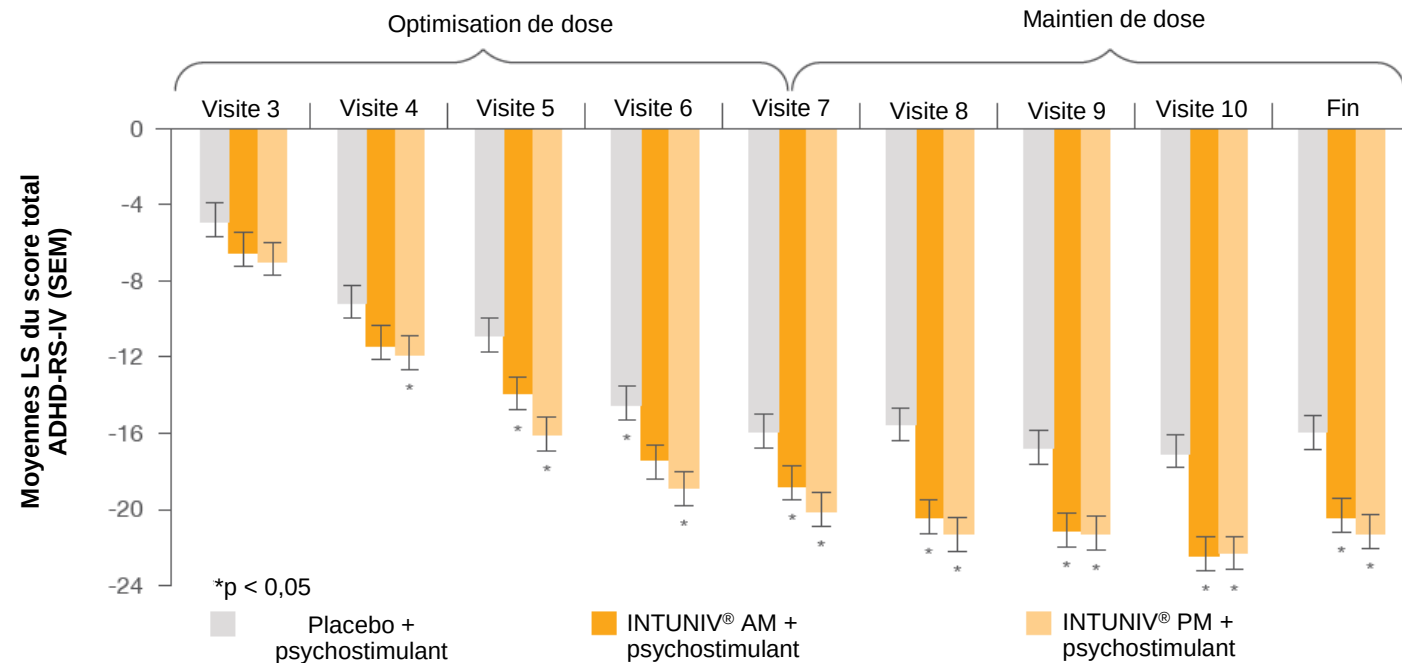


- Mécanisme d'action ^{1,2}
 - Agoniste sélectif des récepteurs adrénergiques α -2A (post synaptiques): seule option avec une activité postsynaptique
 - Action sur canaux ioniques: amélioration du transport du signal dans cortex préfrontal
- Posologie/titration³
 - Dosage initial recommandé: **1 mg, une fois par jour, par voie orale**
 - Augmentation progressive (max. 1mg/semaine)
 - Dose de maintien recommandée: **0,05 – 0,12 mg/kg/jour**
 - Dose maximale par jour: **7 mg**
- Interactions / somnolence/ suivi FC-TA / ECG de départ et à full dose (surveillance QT)
- Attention!
 - Ne peut pas être ouvert/broyé/maché → doit être avalé entier
 - Interactions avec les inhibiteurs/inducteurs de la CYP3A4 → ajustement de la dose ?
 - Ne doit pas être arrêté brusquement → réduire la dose progressivement (pour éviter augmentation de la pression artérielle)
- Action de 24H00⁴
- Tt de 2^{ème} ligne



AMF, amphétamine; **ATX**, atomoxétine; **c-AMP**, adénosine monophosphate cyclique; **Canal HCN** Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated Cation channel (canal cationique contrôlé par les nucléotides cycliques et activé par l'hyperpolarisation); **Intuniv®** (guanfacine à libération prolongée); **MPH** méthylphénidate; **PFC**, cortex préfrontal.

Guanfacine (Intuniv®): Amélioration significative des symptômes, aussi en association avec un stimulant¹

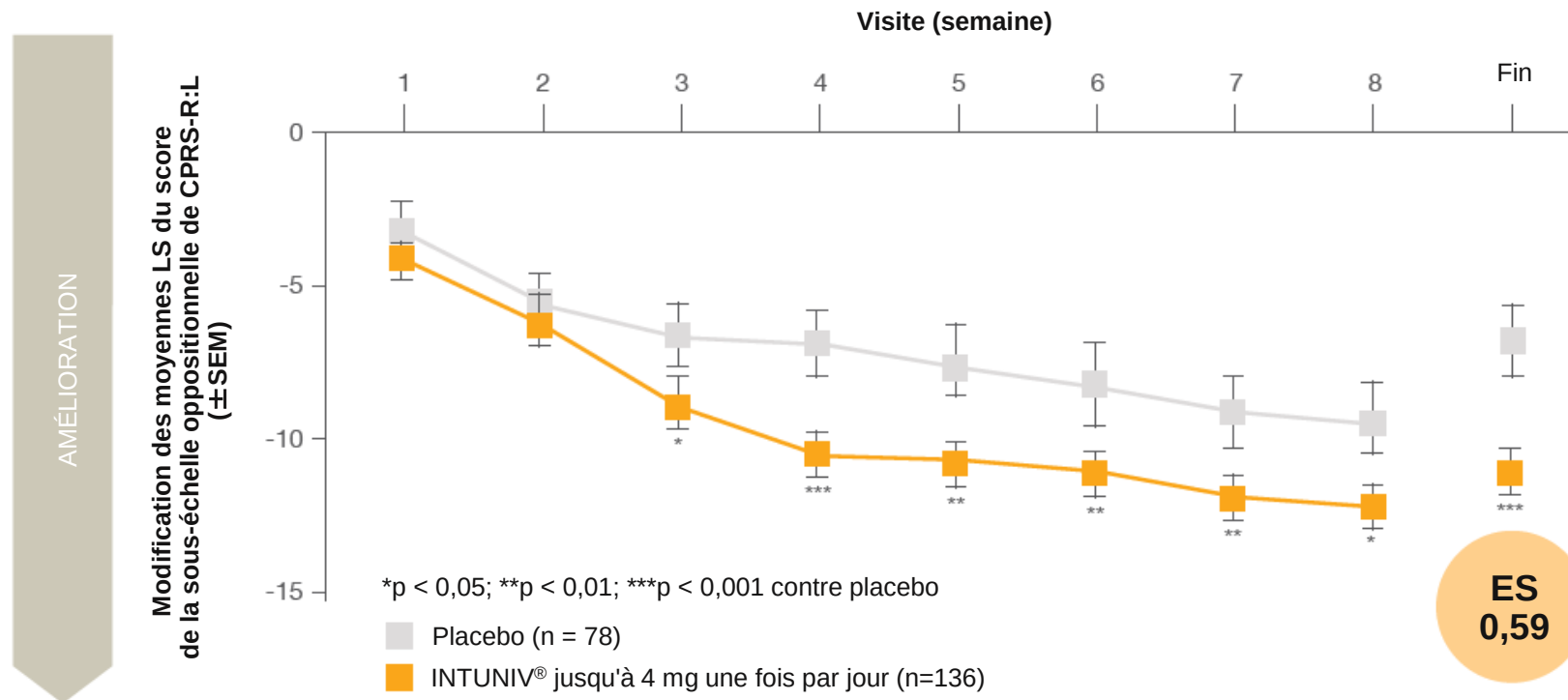


(Adapté de Willens et al. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2012)

ADHD-RS-IV, ADHD rating scale version IV; AM, ante meridiem (au réveil); LS, Least Squares (moindres carrés); SEM, Standard Error of the Mean (erreur standard de la moyenne); CGI-I, Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S, Clinical Global Impression – Severity; PM, post meridiem (au coucher)

- INTUNIV®-PM + psychostimulant: amélioration significative des symptômes du TDAH lors de la visite 4 (à savoir 2 semaines de traitement)
- INTUNIV®-AM + psychostimulant: amélioration significative des symptômes du TDAH lors de la visite 5 (à savoir 3 semaines de traitement)
- Par rapport aux traitements avec psychostimulants seuls, aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté après administration d'INTUNIV® avec psychostimulants.

Guanfacine (Intuniv[®]): Réduction démontrée des symptômes oppositionnels¹



- Modification par semaine des moyennes LS du score de la sous-échelle oppositionnelle de CPRS-R:L (FAS). (adapté de Connor DF et al. CNS Drugs 2010)

CPRS-R:L, Conners' Parent Rating Scale-Revised: Long Form; FAS, Full Analysis Set (tous les sujets); ES, effect size (ampleur de l'effet); LS, Least Squares (moindres carrés); SEM, Standard Error of the Mean (erreur standard de la moyenne)