

## LES PAGES BLEUES

# Mise à jour du traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant (1<sup>re</sup> partie)

## Résumé

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est une pathologie relativement fréquente chez l'enfant et peut engendrer de sérieux problèmes scolaires, sociaux ou professionnels si aucune prise en charge n'est réalisée. Plusieurs études ont prouvé qu'il est possible de traiter adéquatement les principaux symptômes du TDAH, soit l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité, en utilisant une approche multimodale comprenant notamment les approches comportementale, psychosociale et pharmacologique ainsi que l'utilisation de certains produits de santé naturels. La pierre angulaire du traitement demeure à base de stimulants (classes de méthylphénidate et d'amphétamines). En deuxième ligne, nous trouvons des agents tels que les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), le bupropion et la clonidine. Cette dernière décennie a vu la mise en marché de nouvelles formulations de stimulants, à longue durée d'action, telles que Concerta<sup>MD</sup>, Biphentin<sup>MD</sup>, Adderall XR<sup>MD</sup> ainsi qu'une molécule non stimulante, l'atomoxétine.

## Introduction

Le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) autrefois connu sous diverses appellations (hyperkinésie, dysfonction cérébrale mineure, hyperactivité) est un sujet qui soulève encore la controverse<sup>1,2</sup>. Le TDAH est associé à des problèmes sociaux, familiaux et scolaires chez les enfants qui en souffrent. De même, la persistance des symptômes à l'adolescence et à l'âge adulte entraîne, entre autres, des problèmes dans les sphères du travail, des relations interpersonnelles et de la conduite automobile<sup>2</sup>. Le TDAH a donc des conséquences qui peuvent affecter les individus atteints toute leur vie, d'où l'importance d'une prise en charge adéquate. Le traitement du TDAH nécessite une approche multimodale pouvant comprendre des interventions psychosociales, l'utilisation de certains produits de santé naturels et l'approche pharmacologique. Cette dernière décennie, de nouvelles formulations de stimulants à longue durée d'action telles que le Concerta, le Biphentin, et l'Adderall XR ainsi qu'une molécule non stimulante, l'atomoxétine, ont vu le jour. Cet article, présenté en deux parties, constitue

une mise à jour du traitement du TDAH chez l'enfant et un complément à l'article publié en 2001 dans cette même chronique et intitulé « Le trouble d'hyperactivité avec déficit d'attention chez l'enfant ».

## Prévalence

Le TDAH est le trouble neurocomportemental le plus fréquent chez les enfants d'âge scolaire. Ainsi, on estime qu'entre 3 % et 5 % d'entre eux souffrent de TDAH<sup>3-5</sup>. Les études suggèrent que le taux de persistance des symptômes du TDAH à l'adolescence et à l'âge adulte varie de 8 % à 85 %<sup>3</sup>. La prédominance d'hyperactivité est par contre moindre que durant l'enfance<sup>6</sup>. Dans la population générale, on estime que 9,2 % des garçons et 2,9 % des filles ont un diagnostic de TDAH<sup>4,6</sup>. Cet écart s'explique en partie par le fait que les filles présentent davantage d'inattention que d'hyperactivité et d'impulsivité, ce qui pourrait mener au sous-diagnostic de TDAH chez elles<sup>4,6</sup>. Au Québec, 62 % des consultations médicales pour le TDAH ont été effectuées par les psychiatres, 25 % par les pédiatres et 13 % par les généralistes<sup>1,5</sup>.

Texte rédigé par **Noura Abdel Shahid**, B. Pharm., pharmacie Pinard, Longueuil, et **Stéphanie St-Pierre**, interne en pharmacie.

Révision : Dr Frédéric Charland, MD, B. Pharm., FRCPC, pédopsychiatre, Centre de pédopsychiatrie du CHUQ, et Chantal Duquet, B. Pharm., M.Sc.

Texte original soumis le 2 avril 2008.

Texte final remis le 16 juin 2008.

**Étiologie**

L'étiologie du TDAH est complexe et multifactorielle et les causes exactes sont difficiles à cerner<sup>5</sup>. On a proposé plusieurs hypothèses et une combinaison de facteurs génétiques, biologiques et environnementaux pourrait expliquer la pathophysiologie de ce trouble<sup>3,6</sup>. Ainsi, l'enfant d'un parent souffrant de TDAH a jusqu'à 50 % de risque de développer la maladie; et les jumeaux monozygotes ont un taux de concordance pour cette affection aussi élevé que 92 %<sup>4,6</sup>. De même, certaines études ont montré que la génétique aurait une contribution étiologique d'environ 75 % dans le développement du TDAH<sup>3</sup>. Parmi les gènes étudiés, le gène de l'allèle *7-repeat* du récepteur D<sub>4</sub> de la dopamine ou DRD4\*7 est celui dont l'association avec le TDAH est la plus démontrée<sup>3</sup>. Les recherches montrent que les individus souffrant de TDAH ont deux fois plus de risque de présenter une mutation de ce gène impliqué dans la traduction du signal dopaminergique au système de seconds messagers<sup>3</sup>. La norépinéphrine et l'épinéphrine étant également des agonistes de ce récepteur, les médicaments affectant l'une de ces catécholamines pourraient donc agir aussi sur le système dopaminergique<sup>3,7</sup>.

Des déficits des fonctions exécutives du cerveau médiées via le cortex préfrontal pourraient également expliquer les symptô-

mes cognitifs et comportementaux associés au TDAH<sup>3,7</sup>. Parmi ces fonctions, la réponse inhibitrice est celle qui est la plus clairement altérée chez les individus atteints<sup>3</sup>. Cela serait donc à l'origine du manque de contrôle des impulsions verbales et motrices observé chez certains enfants atteints de ce trouble<sup>3</sup>. De plus, certaines études utilisant des techniques d'imagerie cérébrale telles que l'IRM (imagerie par résonance magnétique) montrent que le cortex préfrontal, les ganglions de la base et le noyau caudé ont un volume anormal, typiquement plus petit chez les individus atteints de TDAH<sup>6,8</sup>. Ces anomalies ne sont toutefois pas spécifiques, mais ces régions étant riches en récepteurs aux catécholamines, elles permettent d'appuyer l'hypothèse de l'implication de la norépinéphrine et de la dopamine dans l'étiologie de ce trouble<sup>3,7</sup>.

Une atteinte cérébrale en période prénatale (p. ex., exposition à la cigarette, à l'alcool ou à la cocaïne) ou périnatale (infection du système nerveux central, traumatisme crânien, anoxie, empoisonnement au plomb) serait aussi en cause dans le TDAH<sup>3,5,6</sup>. Les facteurs sociaux (relation parent-enfant négative, classe socioéconomique inférieure, divorce, conflits familiaux, etc.) peuvent précipiter ou aggraver la situation ou contribuer à sa persistance, sans toutefois en être la cause<sup>5,9</sup>. L'implication du régime alimentaire (grande

consommation de sucres raffinés et d'agents de conservation) est improbable et les études sur les effets de l'alimentation sur les symptômes d'hyperactivité et d'inattention sont contradictoires et limitées<sup>6,9</sup>.

**Présentation clinique et diagnostic**

Le TDAH se présente en trois sous-types cliniques, soit le type inattention prédominante, le type hyperactivité/impulsivité prédominante et le type mixte (combinaison inattention/hyperactivité) selon la symptomatologie de l'enfant<sup>3,4,6</sup>. Le type mixte est le sous-type le plus fréquemment rencontré<sup>4,6</sup>. La présence et la gravité des symptômes sont variables dans le temps et selon les situations et les individus, mais on peut parler de TDAH lorsque l'hyperactivité et l'inattention sont plus graves et plus fréquentes que chez des individus d'un niveau de développement similaire<sup>5,10</sup>. Les enfants atteints de TDAH présentent une atteinte sur les plans comportemental, académique et/ou social qui a des répercussions significatives sur leur fonctionnement<sup>11</sup>.

Aucun test objectif ne permet de poser un diagnostic sans équivoque. Le diagnostic se fait donc sur une base clinique, par l'observation d'un ensemble de comportements, ce qui nécessite généralement plusieurs consultations avec le médecin<sup>12</sup>. Un diagnostic de TDAH peut être posé chez des enfants présentant plus de six symptômes tels que décrits par le DSM-IV de l'American Psychiatric Association (**tableau I**)<sup>12,13</sup>. Ces symptômes doivent être présents dans au moins deux environnements différents, pendant au moins six mois et certains d'entre eux doivent avoir débuté avant l'âge de sept ans<sup>5,11,12</sup>. Le problème ne doit pas résulter d'un trouble organique ou d'un trouble envahissant du développement, d'une maladie psychotique ou d'une autre maladie psychiatrique<sup>4,6,9</sup>.

Enfin, il est important d'évaluer la présence de comorbidités puisqu'elles sont fréquentes chez les enfants souffrant de TDAH<sup>6</sup>. Ainsi, les troubles oppositionnels avec provocation, les troubles de conduite, les troubles bipolaires, la dépression, l'anxiété et les problèmes d'apprentissage peuvent coexister avec le TDAH<sup>4,5,12</sup>. La présence de comorbidités est associée à de plus grandes difficultés sociales, émotionnelles et psychologiques<sup>14-16</sup>. Pour plus de précisions concernant la présentation clinique et la démarche diagnostique, le lecteur pourra se référer à l'article sur le TDAH paru dans *Québec Pharmacie* en 2001<sup>16</sup>.

**Tableau I**  
**Résumé des critères diagnostiques du TDAH<sup>12,13</sup>**

**Critères diagnostiques selon le DSM-IV**

Six des neuf critères suivants doivent être présents dans l'une ou l'autre des situations suivantes :

Forme inattentive	Forme hyperactive
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Néglige de porter attention aux détails</li> <li>■ A de la difficulté à rester attentif au jeu ou au travail</li> <li>■ N'écoute pas quand on lui parle</li> <li>■ Ne termine pas un travail ou néglige d'écouter toutes les instructions</li> <li>■ A de la difficulté à organiser son travail ou ses jeux</li> <li>■ Affirme détester certaines activités qui demandent un effort soutenu</li> <li>■ Perd les objets nécessaires à ses activités</li> <li>■ Est facilement distrait</li> <li>■ Oublie des choses du quotidien.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Remue constamment</li> <li>■ Quitte son siège de manière inappropriée</li> <li>■ Court ou grimpe quand ce n'est pas le temps</li> <li>■ Est incapable de jouer sans faire de bruit</li> <li>■ Semble perpétuellement en mouvement</li> <li>■ Parle trop</li> <li>■ Répond avant la fin de la question</li> <li>■ A de la difficulté à attendre son tour</li> <li>■ Interrompt les conversations ou les jeux</li> </ul>

- La présence de ces critères doit être confirmée dans deux milieux (maison, école...) pendant au moins six mois.
- On doit observer des répercussions importantes dans la vie quotidienne.
- Le début doit être observé ou soupçonné avant l'âge de sept ans.
- Il ne doit pas y avoir d'autres affections pouvant entraîner des troubles de comportement.

## Méthodes non pharmacologiques

Les interventions à l'école et les interventions psychosociales auprès de la famille et de l'enfant peuvent contribuer à minimiser les comportements négatifs de l'enfant<sup>16,17</sup>. Par contre, peu d'études soutiennent l'efficacité des modifications alimentaires<sup>17,18</sup>. Les principales méthodes non pharmacologiques utilisées sont résumées au tableau II.

## Traitement pharmacologique

Le traitement pharmacologique du TDAH est indiqué dans le cadre d'un programme thérapeutique global qui inclut une approche comportementale, psychologique et sociale<sup>20</sup>. Ce traitement vise à diminuer les comportements impulsifs problématiques, à améliorer la performance à l'école et à atténuer les problèmes d'ordre social ou psychologique liés à l'inattention et/ou l'hyperactivité<sup>21</sup>. Nous trouvons en première ligne les stimulants, dont le méthylphénidate et les amphétamines<sup>21,22</sup>. En deuxième ligne, nous trouvons d'autres traitements comme les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), le bupropion et la clonidine<sup>21,22</sup>. Le choix d'un traitement pharmacologique devrait tenir compte de plusieurs facteurs, dont la durée d'action de l'agent utilisé, les effets indésirables potentiels et les comorbidités présentes chez certains patients, comme la dépression, les tics et l'anxiété<sup>21,22</sup>. De nouvelles formulations à longue durée d'action de méthylphénidate telles que le Concerta et le Biphentin, l'Adderall XR, un mélange de quatre sels d'amphétamine à libération prolongée, ainsi qu'une molécule non stimulante (l'atomoxétine) ont été mises en marché cette dernière décennie. Le tableau III résume les principaux traitements de première ligne du TDAH.

### Psychostimulants à base de méthylphénidate

(Ritalin<sup>MD</sup>, Ritalin SR<sup>MD</sup>, Concerta, Biphentin)

La classe du méthylphénidate demeure la plus étudiée et la plus utilisée depuis plus de 50 ans dans le domaine du traitement du TDAH. En effet, elle constitue, avec la classe des amphétamines, la pierre angulaire du traitement du TDAH, avec un taux de réponse voisinant 80 %<sup>16,21,22</sup>. Le méthylphénidate est essentiellement un stimulant du système nerveux central. Son mécanisme d'action dans le TDAH n'est pas encore complètement élucidé. Toutefois, les recherches montrent qu'il agit par des mécanismes indirects en augmentant la libération de dopamine et de noradrénaline dans la fente synaptique via un mécanisme de blocage du recaptage de ces neurotransmetteurs<sup>16,22</sup>. De plus, il agit au niveau des neuro-

### Cas n° 1

*La mère de Jessica vous téléphone à la pharmacie et vous mentionne que les symptômes d'hyperactivité de sa fille se sont beaucoup améliorés depuis le début du traitement par le Ritalin. Cependant, Jessica éprouve de la difficulté à s'endormir le soir et son appétit a beaucoup diminué depuis la dernière augmentation de la dose à 5 mg le matin, 5 mg le midi et 5 mg en après-midi. Que doit-elle faire ?*

L'insomnie et la perte d'appétit sont des effets indésirables communs des stimulants. Les perturbations du sommeil peuvent être minimisées en administrant les doses de Ritalin plus tôt durant la journée. Idéalement, la dernière dose ne devrait pas être donnée après 14 h. Il est également possible de diminuer les doses du midi ou de l'après-midi. La perte d'appétit et de poids peut être maîtrisée en donnant les stimulants avec un repas et en favorisant des repas riches en calories. Si cela s'avère inefficace, une diminution des doses ou une augmentation plus graduelle des doses peut être envisagée. Il est également possible d'utiliser un non-stimulant ou un agent qui stimule l'appétit (p. ex., cyproheptadine) si la perte de poids est importante<sup>9</sup>.

nes dopaminergiques du cortex cérébral ainsi que sur la protéine de transport de la dopamine, ce qui entraîne la libération de ce neurotransmetteur des vésicules d'entreposage<sup>16</sup>. À cause de son mécanisme d'action, cet agent contribue à maintenir la concentration et la mémoire, à augmenter la vigilance et à diminuer l'impulsivité et le comportement agressif chez les enfants traités<sup>23</sup>. Notons que le

traitement par les psychostimulants à base de méthylphénidate est indiqué chez les enfants âgés d'au moins six ans<sup>23</sup>. Les plus récentes formulations de méthylphénidate sur le marché sont des agents à longue durée d'action (Concerta et Biphentin). Dans les prochaines lignes, nous verrons en détail les particularités de chaque formulation de méthylphénidate sur le marché canadien.

**Tableau II**  
**Méthodes non pharmacologiques<sup>5,11,16</sup>**

Interventions	Description
<b>Interventions à l'école</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Modification de l'environnement physique de la classe</li> <li>■ Modification de l'organisation du travail (établissement de rituels ou de routine)</li> <li>■ Aide pédagogique (orthopédagogue, soutien scolaire, classes spécialisées, etc.)</li> </ul>
<b>Interventions psychosociales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Psychothérapie individuelle</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Utile chez les enfants plus vieux qui éprouvent des symptômes associés (anxiété, dépression, faible estime de soi, etc.)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Thérapie comportementale</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Renforcement positif (système de récompense/conséquence)</li> <li>■ Constance dans les exigences des parents</li> <li>■ Temps d'arrêt ou période de réflexion</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Autres</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Activités sportives et de loisirs</li> <li>■ Thérapie familiale</li> <li>■ Mesures de répit pour les parents</li> <li>■ Groupe de soutien</li> </ul>
<b>Autres interventions (traitements controversés)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Médecines douces (acupuncture, hypnose, homéopathie, etc.)</li> <li>■ Rétroaction biologique</li> <li>■ Modifications alimentaires                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Limitation de la consommation de sucres raffinés et d'additifs alimentaires</li> <li>- Régime à teneur élevée en protéines</li> </ul> </li> </ul>

**Formulation à courte durée d'action  
(pms-Méthylphénidate<sup>MD</sup>, Ritalin)**

Cette formulation à libération immédiate a un début d'action rapide de 30 à 60 minutes et une durée d'action de 2 à 4 heures. Quant à la demi-vie plasmatique du méthylphénidate, elle est d'environ 2,5 heures<sup>23</sup>. Les doses de départ recommandées sont de 5 à 10 mg en 2 à 3 prises par jour; la posologie quotidienne peut ensuite être augmentée par paliers de 5 à 10 mg à chaque semaine<sup>22,23</sup>. En raison de ses effets stimulants, la dernière dose doit être administrée avant 16 heures. Des doses dépassant 60 mg par jour (ou

1 mg/kg/jour) ne sont pas recommandées<sup>23</sup>. Notons que le traitement par le Ritalin doit être amorcé à la plus faible dose possible et que la posologie doit être individualisée et augmentée progressivement jusqu'à l'atteinte de la dose la plus efficace et la mieux tolérée<sup>22,23</sup>. Si les symptômes de TDAH ne s'améliorent pas après une période d'adaptation posologique d'un mois, il faudra mettre fin au traitement et essayer un autre stimulant<sup>22,23</sup>. En effet, environ 25 % des patients atteints de TDAH qui ne répondent pas au traitement par un stimulant répondront favorablement à un autre agent<sup>24</sup>. Les effets

indésirables du méthylphénidate dépendent de la dose et surviennent surtout au début du traitement. Parmi les effets les plus rapportés, on note une diminution de l'appétit, de l'irritabilité, des troubles du sommeil, des douleurs gastro-intestinales, des céphalées et, dans certains cas, une aggravation des tics déjà existants<sup>22,23</sup>. Des retards de croissance ont été rapportés lors du traitement à long terme, mais la taille atteinte à l'âge adulte ne semble pas avoir été influencée<sup>5,16,22</sup>. Le suivi à long terme doit consister en une évaluation périodique (p. ex., tous les trois à quatre mois, ou après chaque tri-

<b>Tableau III</b>			
<b>Traitements pharmacologiques du TDAH chez l'enfant et l'adolescent<sup>21-23,27,30</sup></b>			
<b>Classes de médicaments</b>	<b>Durée d'action</b>	<b>Posologie</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Psychostimulants à base de méthylphénidate</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ritalin (comprimés de 5, 10 et 20 mg)</li> </ul>	2 à 4 h	5 mg bid (matin et midi); augmenter de 5 mg/dose/jr tous les 7 jrs et envisager une 3e dose à 16 h si besoin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anorexie</li> <li>Arythmie cardiaque</li> <li>Insomnie</li> <li>Nervosité</li> <li>Nausées</li> <li>Vomissements</li> <li>Dyskinésie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ritalin SR (comprimés de 20 mg)</li> </ul>	6 à 8 h	20 mg am, dose max de 60 mg/jour	Idem que le Ritalin
<ul style="list-style-type: none"> <li>Concerta (comprimés de 18, 27, 36, et 54 mg)</li> </ul>	8 à 12 h	18 mg die am; augmenter de 18 mg/jr tous les 5-7 jrs avec dose max de 54 mg/jr	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tics</li> <li>Insomnie</li> <li>Anorexie</li> <li>Céphalées</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Biphentin (capsules de 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 et 80 mg)</li> </ul>	10 à 12 h	10 mg am; augmenter de 10 mg/jr tous les 7 jrs avec dose max de 60 mg/jr (1 mg/kg/jr)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insomnie</li> <li>Céphalées</li> <li>Douleurs abdominales</li> <li>Anorexie</li> </ul>
<b>Psychostimulants à base d'amphétamines</b>			
<i>Dextroamphétamine</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dexadrine (comprimés de 5 mg)</li> </ul>	4 à 6 h	5 mg die à bid; augmenter de 5 mg/jr tous les 7 jrs au besoin, dose max de 40 mg/jr	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tachycardie</li> <li>Augmentation de la tension artérielle</li> <li>Anorexie</li> <li>Étourdissements</li> <li>Mauvais goût dans la bouche</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dexadrine Spansule (capsules de 10 et 15 mg)</li> </ul>	6 à 8 h	10 mg am; augmenter à 10 mg matin et midi au besoin, avec dose max de 40 mg/jr	
<i>Mélange de sels d'amphétamine</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Adderall XR (capsules de 5, 10, 15, 20, 25 et 30 mg)</li> </ul>	12 h	5-10 mg am; augmenter de 5-10 mg/jr tous les 7 jrs, avec dose max de 30 mg/jr	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insomnie</li> <li>Anorexie</li> <li>Nervosité</li> <li>Vomissements</li> </ul>
<b>Classe de non-psychostimulants</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Atomoxétine (Strattera) Capsules de 10, 18, 25, 40, 60 mg</li> </ul>	Jusqu'à 24 h	0,5 mg/kg/jr x 10 jrs; ajuster la dose aux 10-14 jrs à 0,8 mg/kg/jr, ensuite à 1,2 mg/kg/jr, avec une dose max de 1,4 mg/kg/jr ou 100 mg/jr	<ul style="list-style-type: none"> <li>Céphalées</li> <li>Somnolence</li> <li>Anorexie</li> <li>Vomissements</li> <li>Étourdissements</li> <li>Douleurs abdominales hautes</li> </ul>

mestre scolaire) du comportement, de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, de la taille et du poids; il convient aussi de rechercher l'apparition de tics ou d'une dépression<sup>21-24</sup>. En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, le méthylphénidate augmente les concentrations des antidépresseurs tricycliques, des ISRS, de la primidone et de la phénytoïne. Un suivi plus rigoureux des concentrations plasmatiques (si accessibles) et des effets indésirables des médicaments impliqués est nécessaire lors de l'introduction du méthylphénidate<sup>16,23</sup>. De plus, l'utilisation concomitante des stimulants tels que le méthylphénidate et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée<sup>16,23</sup>. Un délai obligatoire de 14 jours doit être respecté à l'arrêt ou au début de la prise d'un IMAO, afin d'éviter le risque d'une crise hypertensive<sup>23</sup>.

Enfin, en raison de la courte demi-vie de cette formulation, elle doit être administrée au moins 2 à 3 fois par jour afin de permettre une durée d'action de 8 à 12 heures. De plus, un effet rebond a été observé avec cette formulation, et ce, surtout en fin d'après-midi<sup>5,16,21,22</sup>. Ce problème a donc poussé les chercheurs à mettre au point des formules à plus longue action.

#### Formulation à durée d'action intermédiaire (Ritalin SR)

Cette formulation retarde à un délai d'action supérieur à celui de la forme régulière, soit entre une et deux heures<sup>25</sup>. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 4,7 heures, comparativement à 1,9 heure pour la formulation régulière<sup>23,25</sup>. Quant à sa durée d'action, elle est d'environ six à huit heures<sup>25</sup>. On pourrait utiliser les comprimés de Ritalin SR au lieu de la formulation à libération immédiate quand la posologie du Ritalin SR sur une période de huit heures correspond à celle du Ritalin pour la même période<sup>22,25</sup>. Elle nécessite donc moins de prises par jour. Toutefois, les études ont montré qu'à doses égales, la formulation SR serait moins efficace que la formulation régulière. En effet, 20 mg de la formulation SR serait l'équivalente de 10 à 15 mg de la formulation à courte action<sup>26</sup>. De plus, cette formulation aurait une absorption plus erratique (équivalent à 49 % à 168 % de la forme régulière)<sup>16,25</sup>. Les comprimés SR doivent être avalés entiers et ne doivent pas être écrasés ou croqués<sup>25</sup>. Concernant les effets indésirables et les contre-indications, ils sont les mêmes que le Ritalin à courte durée d'action<sup>25</sup>.

**Tableau IV**  
**Équivalences des doses de départ de Concerta chez un patient utilisant du méthylphénidate<sup>25,26,31</sup>**

Dose de méthylphénidate	Dose équivalente de Concerta
Méthylphénidate (Ritalin) : 5 mg b-tid ou Méthylphénidate SR (Ritalin SR) : 20 mg die	18 mg die
Méthylphénidate (Ritalin) : 10 mg b-tid ou Méthylphénidate SR (Ritalin SR) : 40 mg die	36 mg die
Méthylphénidate (Ritalin) : 15 mg b-tid ou Méthylphénidate SR (Ritalin SR) : 60 mg die	54 mg die

#### Formulation à longue durée d'action (Concerta, Biphentin)

##### Concerta

Approuvé au Canada depuis 2003 pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans, le Concerta est une nouvelle préparation à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate permettant l'administration d'une dose unique quotidienne le matin<sup>27</sup>. Grâce à un système de libération osmotique (OROS), le Concerta assure une libération à la fois immédiate et soutenue de l'ingrédient actif. Ainsi, le méthylphénidate contenu dans l'enrobage (22 % de la dose totale) est d'abord libéré pour une action rapide dans l'heure suivant son administration, puis le reste du médicament (78 % de la dose) se libère par un minuscule orifice sur une période pouvant s'étendre jusqu'à 12 heures<sup>21,27,28</sup>. Grâce à son mode de libération, il assure des concentrations plasmatiques régulières et thérapeutiques, limitant ainsi les fluctuations entre les pics et les creux associées aux autres médicaments classiques à libération immédiate<sup>21,27,28</sup>. De plus, il assure une meilleure observance au traitement en limitant le nombre de prises, notamment à l'école, et permettrait également la maîtrise des symptômes durant une partie de la soirée. Des études cliniques ont montré qu'une dose de Concerta est aussi efficace et bien tolérée que trois doses de la formulation régulière de méthylphénidate, tout en ayant une biodisponibilité relative comparable<sup>21,27-29</sup>. La dose de départ chez les patients naïfs au méthylphénidate est de 18 mg une fois par jour<sup>21,27</sup>. La dose peut être augmentée hebdomadairement de 18 mg à la fois, jusqu'à un maximum de 54 mg par jour<sup>22,27</sup>. Quant aux patients qui reçoivent déjà une préparation de méthylphénidate à libération immédiate, une conversion de la dose est nécessaire<sup>21,27</sup>. Le tableau IV indique les doses de départ du Concerta pour

un patient utilisant du méthylphénidate. Il est important de mentionner aux parents ainsi qu'à l'enfant que les comprimés de Concerta ne doivent pas être croqués, coupés, ni écrasés<sup>27</sup>. En raison de sa formulation pharmaceutique, cet agent ne doit pas être prescrit aux patients qui présentent des sténoses digestives préexistantes, étant donné le risque d'obstruction gastro-intestinale causé par le comprimé<sup>27</sup>. Les effets indésirables survenus chez les enfants prenant cette formulation ont été semblables à ceux observés avec le méthylphénidate à libération immédiate<sup>21,22,27</sup>. Ils comprennent notamment des maux de tête et des douleurs abdominales<sup>21,27</sup>. Tout comme avec les autres stimulants, le suivi médical doit comprendre un suivi de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la taille et du poids de façon périodique (aux trois à six mois), en plus d'un suivi des paramètres hématologiques et des enzymes hépatiques dans le cas du Concerta<sup>21,22,27</sup>. Le Concerta est inscrit sur la liste des médicaments d'exception du Québec par la RAMQ.

##### Biphentin

Commercialisé au Canada depuis 2006, le Biphentin (capsules de chlorhydrate de méthylphénidate à libération contrôlée) est une nouvelle formulation de méthylphénidate qui procure un profil biphasique chronologique de concentration plasmatique lorsque administrée en une dose unique le matin<sup>21,30</sup>. Il est approuvé pour le traitement du TDAH chez les enfants de 6 à 11 ans, les adolescents de 12 à 18 ans et les adultes. Cette formulation a été conçue comme solution de rechange à des doses séparées de méthylphénidate à libération immédiate<sup>30</sup>. La capsule contient des granules de courte et de longue durée d'action. Lors de l'administration en dose unique, cette formulation procure un profil biphasique chronologique de concentration plasmatique. La

**Tableau V**  
**Avis de Santé Canada concernant les médicaments utilisés dans le traitement du TDAH<sup>42</sup>**

*Tous les médicaments pour le TDAH doivent être amorcés à la plus faible dose possible; la posologie doit ensuite être augmentée progressivement puisque la réponse varie d'un patient à l'autre.*

**Les médicaments pour le TDAH ne devraient pas être utilisés chez les patients ayant:**

- une maladie cardiaque symptomatique
- une hypertension modérée à grave
- une hyperthyroïdie
- une artériosclérose à un stade avancé
- des anomalies cardiaques structurelles

*La santé cardiovasculaire des patients recevant un traitement prolongé par les médicaments pour le TDAH doit être évaluée périodiquement, selon le jugement du médecin.*

**Avant d'instaurer le traitement, il est important de savoir:**

- s'il y a dans la famille du patient des cas de mort subite ou de décès reliés à des troubles cardiaques,
- si le patient pratique une activité physique intense, ou prend d'autres médicaments sympathomimétiques.

*En présence des facteurs de risque pertinents et selon le jugement du médecin, une évaluation cardiovasculaire plus approfondie peut être envisagée avant de débiter le traitement.*

concentration plasmatique obtenue lors de la première phase de libération (40 % de la dose) correspond à celle obtenue avec le méthylphénidate à libération rapide<sup>30,31</sup>. Ensuite, le reste du médicament (60 % de la dose) se libère de façon progressive sur une période de 10 à 12 heures. Il est à noter que 40 % de la dose est libérée dans l'heure suivant son administration comparativement à 22 % dans le cas de Concerta<sup>27,30-33</sup>. Cela suggère une meilleure maîtrise des symptômes diurnes du TDAH par le Biphentin. Un autre point intéressant du Biphentin est sa facilité d'administration. En effet, le Biphentin est la seule préparation à base de méthylphénidate offerte au Canada dont le contenu

pourrait être saupoudré sur les aliments mous (p. ex., compote de pomme), facilitant ainsi la prise pour les enfants ayant des difficultés à avaler les comprimés<sup>30-34</sup>. Toutefois, les capsules ne doivent jamais être écrasées ou mâchées. Quant à sa posologie, la dose de départ devrait se situer autour de 10 mg/jour ou jusqu'à 0,3 mg/kg/jour. Ensuite, l'ajustement se fait par paliers hebdomadaires de 10 mg, jusqu'à une dose maximale de 60 mg par jour (ou 1 mg/kg/jour)<sup>30,31</sup>. Les patients recevant une formulation à libération immédiate de méthylphénidate peuvent passer à la même dose quotidienne de Biphentin, en dose unique le matin<sup>30,34</sup>. Les effets indésirables et les

contre-indications sont les mêmes que la formulation à libération immédiate, mais, selon les études, l'incidence de céphalées, d'anorexie et d'insomnie est un peu plus élevée avec le Biphentin<sup>30,31</sup>. Ce médicament est également inscrit sur la liste des médicaments d'exception du Québec par la RAMQ.

**Psychostimulants à base d'amphétamines**  
**Formulations à durée d'action courte et intermédiaire**

*(sulfate de dexamphétamine: Dexedrine<sup>MD</sup>, Dexedrine Spansule<sup>MD</sup>)*

Le sulfate de dexamphétamine (ou la dextroamphétamine) est un sympathomimétique indirect<sup>35</sup>. Il augmente la libération et inhibe le recaptage de la noradrénaline et, principalement, celui de la dopamine aux niveaux central et périphérique<sup>1,16,22,35</sup>. Il a un effet stimulant prononcé sur le système nerveux central, en particulier sur le cortex cérébral et les centres respiratoires et vasomoteurs<sup>35</sup>. De plus, à certaines doses, il inhibe l'action de la monoamine oxydase (MAO)<sup>35</sup>. En raison de son mécanisme d'action et de ses propriétés pharmacologiques, le sulfate de dexamphétamine atténue la fatigue, stimule l'activité mentale et la vigilance, améliore l'humeur et réduit l'appétit<sup>1,16,22,35</sup>. Il est indiqué officiellement au Canada pour le traitement du TDAH chez les enfants de six ans et plus, mais la documentation scientifique indique également un dosage pour les enfants de trois à cinq ans<sup>22,35,36</sup>. Il est offert sous deux formes différentes, soit les comprimés à courte action (Dexedrine), dont l'effet dure environ quatre heures, et les capsules Spansule à action intermédiaire, qui ont une durée d'action de six à huit heures<sup>35,36</sup>. Plusieurs études comparatives ont montré une efficacité et un profil d'innocuité comparables entre les amphétamines et le méthylphénidate<sup>1,16,20,36</sup>. En effet, la dexamphétamine est très semblable au méthylphénidate au point de vue de la durée d'action et des effets indésirables. Cependant, la formulation Spansule aurait un profil de libération moins erratique que celui de Ritalin SR<sup>16,25</sup>. De plus, en raison de sa puissance deux fois plus élevée que le méthylphénidate, la dose de dexamphétamine est d'environ la moitié de celle du méthylphénidate<sup>1,25-27</sup>. Tout comme les autres médicaments utilisés pour le traitement du TDAH, on doit commencer le traitement à la dose la plus faible possible, soit 5 mg par jour (en une ou deux prises) et la dose peut ensuite être augmentée par paliers de 5 mg à intervalles hebdomadaires, jusqu'à un maximum de 40 mg par jour<sup>1,16,22,35</sup>.

**Cas n° 2**

*Un résident en médecine vous téléphone de l'hôpital et vous demande les doses de conversion du Concerta pour un enfant prenant du Ritalin 10 mg trois fois par jour. Il vous demande également s'il y a un suivi particulier recommandé lors du traitement par le Concerta.*

La dose de départ de Concerta pour un patient prenant du Ritalin 10 mg trois fois par jour serait de 36 mg en une seule prise le matin. Cette dose est aussi efficace et bien tolérée que trois doses de la formulation régulière de méthylphénidate. La dose pourrait ensuite être augmentée de 18 mg par jour après un minimum de 7 jours de traitement, jusqu'à une dose maximale de 54 mg par jour.

Quant au suivi médical, il doit comprendre, comme avec tous les stimulants, un suivi de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la taille et du poids de façon périodique (aux trois à six mois), en plus d'un suivi des paramètres hématologiques et des enzymes hépatiques, dans le cas de Concerta.

Avec les comprimés, la première prise a lieu le matin, puis à des intervalles de quatre à six heures par la suite<sup>22,35</sup>. Quant à la formulation Spansule, elle peut être prescrite en une ou deux prises quotidiennes de 10 ou 15 mg<sup>22,35</sup>. Les effets indésirables sont comparables à ceux du méthylphénidate, mais ils sont un peu plus marqués touchant la perte d'appétit, les troubles du sommeil et le degré d'accoutumance<sup>1,22,35</sup>. Quant aux contre-indications, elles sont les mêmes que le méthylphénidate et comprennent la présence de tics moteurs ou d'antécédents personnels ou familiaux du syndrome de Gilles de la Tourette<sup>1,16,35</sup>. Un suivi médical devrait avoir lieu tous les quatre à six mois afin d'évaluer le poids, la taille, le pouls, la tension artérielle et particulièrement l'appétit et le sommeil de l'enfant<sup>1,35</sup>. Le sulfate de dexamphétamine demeure la première solution de rechange au méthylphénidate en cas d'échec thérapeutique ou d'intolérance<sup>1,16,22</sup>. Cependant, en raison de sa durée d'action courte à intermédiaire, cet agent se classe en deuxième ligne de traitement.

#### Formulation à longue durée d'action (mélange de sels d'amphétamine : Adderall XR)

Cette formulation à libération prolongée, dont l'effet peut durer jusqu'à 12 heures, est commercialisée au Canada depuis 2004.

L'Adderall XR est un mélange de quatre sels d'amphétamine (sulfate d'amphétamine, sulfate de d-amphétamine, saccharate de d-amphétamine et l'aspartate d'amphétamine monohydratée)<sup>21,38</sup>. Il a les mêmes effets sur la noradrénaline et la dopamine que le sulfate de dexamphétamine (Dexedrine) et il est indiqué pour le traitement du TDAH chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans<sup>21,38-40</sup>. Ce médicament se présente sous forme de capsules contenant deux types de granules en parts égales, soit des granules à libération immédiate permettant une action rapide et des granules à libération retardée, qui assurent une action persistant 4 à 6 heures plus tard et un effet allant jusqu'à 12 heures<sup>21,22,37,38</sup>. La dose de départ est de 5 à 10 mg par jour, en prise unique quotidienne le matin<sup>38</sup>. Ensuite, elle peut être augmentée par paliers de 5 à 10 mg par semaine, jusqu'à un maximum de 30 mg par jour. Tout comme le Biphentin, et contrairement au Concerta, les capsules peuvent être ouvertes et le contenu peut être saupoudré sur de la compote de pomme<sup>21,38</sup>. Pour ce qui est des effets indésirables, ils sont comparables aux autres psychostimulants et comprennent notamment la perte d'appétit, l'insomnie et dans certains cas la labilité émotionnelle<sup>21,22,37-40</sup>. Notons toutefois que la commercialisation d'Adderall XR a été suspendue par Santé Canada en 2005, en raison de

préoccupations concernant des rapports de cas de mort subite, de décès liés à des troubles cardiaques ainsi que d'accident vasculaire cérébral chez des patients prenant les doses recommandées<sup>41</sup>. Cependant, sur la recommandation d'un comité indépendant externe nommé en vertu de la Loi sur les aliments et drogues, Santé Canada a permis au fabricant d'Adderall XR, Shire BioChem inc., de reprendre la commercialisation de ce médicament sur le marché canadien, sous réserve de certaines modifications à l'étiquetage du produit<sup>42,43</sup>. Ainsi, l'étiquette doit notamment comporter des mises en garde contre l'utilisation d'Adderall XR chez les patients présentant des anomalies cardiaques structurelles<sup>42,43</sup>. Une lettre a été également envoyée par la compagnie aux professionnels de la santé pour les informer des risques associés à l'utilisation de ce produit. Il est à noter que Santé Canada a émis en mai 2006 un avis concernant l'utilisation de tous les médicaments pour le TDAH, dont les détails se trouvent au tableau V<sup>43</sup>.

Les traitements de deuxième ligne tels l'atomoxétine, un agent non stimulant, les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), le bupropion, la clonidine ainsi que l'utilisation de produits de santé naturels seront traités dans la seconde partie de l'article (page 41 de ce numéro). ■

#### Références

- Poulin P.** Trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité ou comment s'élever au-dessus des passions pour faire une bonne job. *Le Médecin du Québec* 2002; 37(9) : 41-3.
- Barkley RA.** Major Life Activity and Health Outcomes Associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 12) : 10-5.
- Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE et coll.** Overview and Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 12) : 3-9.
- American Academy of Pediatrics.** Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Evaluation of the Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2000; 105(5) : 1158-70.
- Collège des médecins du Québec.** Le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité et l'usage de stimulants du système nerveux central. Lignes directrices du Collège des médecins du Québec et de l'Ordre des psychologues du Québec. *CMQ-OPQ*, septembre 2001.
- Dopheide JA, Theesen KA et Malkin M.** Childhood Disorder. Dans : Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et coll. *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*. 6<sup>th</sup> édition. New York : Elsevier Science Publishing Co., 2005; 61 : 1133-46.
- Hunt RD.** Functional Roles of Norepinephrine and Dopamine in ADHD. *Medical Science Psychiatry & Mental Health*. 2006;11(1).
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W et coll.** Developmental Trajectories of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA* 2002; 288(14) : 1740-8.
- Virani AS.** Attention-deficit/hyperactivity disorder: An Overview for Pharmacists. [En ligne. Page consultée le 2 décembre 2007.]. [www.pharmacist.ca](http://www.pharmacist.ca)
- Virani A.** Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Dans : Gray J. *Therapeutic Choices*. 5<sup>th</sup> édition. Ottawa: Canadian Pharmacists Association, 2007; 3 : 27-42.
- Smucker WD, Hedayat M.** Evaluation and Treatment of ADHD. *Am Fam Physician* 2001; 64 : 817-29, 831-2.
- Grégoire J.** Trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité : la place du médecin de famille dans l'évaluation initiale et le diagnostic. *Le Médecin du Québec* 2002; 37(9) : 47-56.
- American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> ed., Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, American Psychiatric Press, 2000 : 39-134.
- Spencer TJ.** ADHD and Comorbidity in Childhood. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(suppl 8) : 27-31.
- Biederman J.** Major Life Activity and Health Outcomes Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 12) : 10-5.
- Béliveau L.** Le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention chez l'enfant. *Québec Pharmacie* 2001; 48 (8) : 633-45.
- Biederman J.** Psychosocial Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 12) : 36-43.
- Canadian Paediatric Society.** The use of alternative therapies in treating children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Child Health* 2002; 10(7) : 710-8.
- Chan E.** The Role of Complementary and Alternative Medicine in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23 : 537-545.
- Marsha D, Rappley MD.** Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Eng J Med* 2005; 352(2) : 165-73.
- Collège des médecins du Québec et Ordre des psychologues du Québec.** Le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité. Traitements pharmacologiques (mise à jour). Lignes directrices du Collège des médecins du Québec et de l'Ordre des psychologues du Québec. Montréal : CMQ-OPQ, 2006 : 14 pages.
- Canadian ADHD/ADD Resource Alliance (CADRA) Guidelines Steering Committee.** Guidelines for the diagnosis and management of ADHD, 1<sup>st</sup> édition. Toronto, Canadian ADD Resource Alliance, 2005.
- Association des pharmaciens du Canada.** Monographie du Ritalin<sup>®</sup>. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (incluant les suppléments). Ottawa: Association des pharmaciens du Canada, 2007 : 2340-41.
- Olsson M.** New Options in the Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Am J Manag Care* 2004; 10 : S117-124.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation.** Monographie de Ritalin SR<sup>®</sup>, New Jersey, September 2005.
- Wender EH.** Managing stimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics in Review* 2001; 22 : 183-9.
- Janssen-Ortho Inc.** Monographie de Concerta<sup>®</sup>. Canada, juillet 2006.
- Swanson J, Gupta S, Lam A et coll.** Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(2) : 204-11.
- Steer CR.** Managing attention deficit/hyperactivity disorder: unmet needs and future directions. *Arch Dis Child* 2005; 90 : 19-25.
- Purdue Pharma Canada.** Monographie de Biphentin<sup>®</sup> (methylphenidate HCl) ; Pickering (Ontario) 2006.
- Russell Schachar, Abel Ickowicz et coll.** Cognitive and Behavioral Effects of Multilayer-Release Methylphenidate in the Treatment of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2008; 18(1) : 11-24.
- Declan Quinn, Twyla Bode, Joseph L Reiz.** Single-Dose Pharmacokinetics of Multilayer-Release

- Methylphenidate and Immediate-Release Methylphenidate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 760-6.
33. **Reiz JL, Donnelly GAE, Michalko K.** Comparative bioavailability of single-dose methylphenidate from a multilayer-release bead formulation and an osmotic system: A two-way crossover study in healthy young adults. *Clin Ther* 2008; 30(1): 59-69.
34. **Weiss M, Hechtman L, Turgay A et coll.** Once-daily multilayer-release methylphenidate in a double-blind, crossover comparison immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 675-88.
35. **GlaxoSmithKline Inc.** Monographie de **DEXE-DRINE®** (sulfate de dexamphétamine). Mississauga, Ontario; septembre 2007.
36. **Cyr JF, Léonard L, Champagne P.** Amphétamines et dérivés. Dans : Léonard L, Ben Amar M. Les psychotropes; Pharmacologie et toxicomanie. Les Presses de l'Université de Montréal, 2002: 479-510.
37. **Biederman J.** « New-Generation Long-Acting Stimulants for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder ». *Medscape Psychiatry & Mental Health* 2003; 8(2). [En ligne. Page consultée le 3 novembre 2007.] . <http://www.medscape.com/viewarticle/464377..>
38. **Shire BioChem.** Monographie de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (Adderall XR®). Laval, Québec; janvier 2003.
39. **Sallee FR, Smirnoff AV.** Adderall XR : Long acting stimulant for single daily dosing. *Expert Rev Neurother* 2004; 4(6) : 927-34.
40. **Spencer TJ, Wilens TE, Biederman J et coll.** Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) in management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescent patients: a 4-randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28(2): 266-79.
41. **Santé Canada.** Advisory: Health Canada suspends the market authorization of Adderall XR, a drug prescribed for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children, Ottawa, Santé Canada, 9 février 2005. [En ligne. Page consultée le 10 janvier 2008.] [www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005\\_01\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_01_e.html).
42. **Santé Canada.** Nouvelles mises en garde à propos des troubles cardiaques rares associés aux médicaments pour traiter le THADA, Ottawa, Santé Canada, 26 mai 2006. [En ligne. Page consultée le 10 janvier 2008.] [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2006/2006\\_35-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2006/2006_35-fra.php)
43. **Santé Canada.** News release: Health Canada allows Adderall XR back on the Canadian market, Ottawa, Santé Canada, 24 août 2005. [En ligne. Page consultée le 10 janvier 2008.] [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/2005/2005\\_92\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/2005/2005_92_e.html).

## QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

8. **En ce qui concerne la prévalence et l'étiologie du TDAH, lequel des énoncés suivants est faux ?**
- A. La prévalence du TDAH est plus élevée chez les garçons que chez les filles.
- B. La dopamine et la norépinéphrine sont impliquées dans la pathophysiologie du TDAH.
- C. La diète peut avoir un grand impact sur le comportement des enfants souffrant du TDAH.
- D. Les facteurs sociaux tels la classe économique ou des parents divorcés ne causent pas le TDAH, mais peuvent aggraver la situation.
- E. Le TDAH est le trouble neurocomportemental le plus fréquent chez les enfants d'âge scolaire.
9. **Lequel des énoncés suivants est faux ?**
- A. Une psychothérapie individuelle devrait être instaurée d'emblée chez tous les enfants souffrant de TDAH.
- B. La présence de comorbidités influence négativement le pronostic des enfants souffrant de TDAH.
- C. Au Québec, la majorité des diagnostics de TDAH sont faits par des psychiatres.
- D. L'étiologie du TDAH semble en grande partie génétique.
- E. Les jumeaux monozygotes ont un taux de concordance pour le TDAH aussi élevé que 92 %.
10. **Concernant le traitement pharmacologique à base de méthylphénidate du TDAH, lequel des énoncés suivants est vrai ?**
- A. Le traitement par les psychostimulants à base de méthylphénidate est indiqué pour le traitement du TDAH chez les enfants âgés d'au moins trois ans.
- B. Environ 25 % des patients atteints du TDAH qui ne répondent pas au traitement par un stimulant auront une réponse négative avec un autre agent.
- C. La formulation retard de méthylphénidate (Ritalin SR) a un délai d'action inférieur à celui de la forme régulière.
- D. Les études ont montré qu'à doses égales, la formulation SR serait moins efficace que la formulation régulière.
- E. Les comprimés SR peuvent être écrasés ou croqués.
11. **En ce qui concerne le traitement avec le Concerta, lequel des énoncés suivants est faux ?**
- A. Le Concerta est une nouvelle préparation à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate permettant l'administration d'une dose unique quotidienne le matin.
- B. La dose de départ chez les patients naïfs au méthylphénidate est de 18 mg une fois par jour.
- C. Le Concerta ne doit pas être prescrit aux patients qui présentent des sténoses digestives préexistantes, étant donné le risque d'obstruction gastro-intestinale causé par le comprimé.
- D. Les comprimés de Concerta ne doivent pas être croqués, coupés, ni écrasés.
- E. La dose de conversion de Concerta pour un enfant recevant 5mg tid de méthylphénidate (Ritalin) est de 36 mg die.
12. **Concernant le traitement par les psychostimulants à base d'amphétamine, lequel des énoncés suivants est faux ?**
- A. Plusieurs études comparatives ont montré une efficacité et un profil d'innocuité comparables entre les amphétamines et le méthylphénidate.
- B. Le sulfate de dexamphétamine demeure la première solution de rechange au méthylphénidate en cas d'échec thérapeutique ou d'intolérance.
- C. En raison de sa puissance deux fois moins élevée que le méthylphénidate, la dose de dexamphétamine est d'environ le double de celle du méthylphénidate.
- D. L'Adderall XR se présente sous forme de capsules contenant deux types de granules en parts égales, soit des granules à libération immédiate et des granules à libération retardée.
- E. Les capsules d'Adderall XR peuvent être ouvertes et le contenu peut être saupoudré sur de la compote de pomme.

**Veillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 86 ▶**



# Mise à jour du traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant (2<sup>e</sup> partie)

## Introduction

Dans la première partie de cet article traitant du traitement du TDAH chez l'enfant, nous avons vu les éléments suivants : l'étiologie, la présentation clinique, le diagnostic, les approches comportementale et psychosociale, ainsi que les traitements pharmacologiques à base de psychostimulants (méthylphénidate et amphétamines). Dans cette seconde partie, nous discuterons des traitements de deuxième ligne tels que l'atomoxétine, les antidépresseurs, les antipsychotiques et la clonidine. De plus, une section de cet article s'attardera sur le traitement d'association, le congé thérapeutique et les interactions médicamenteuses. Avant de conclure, nous aborderons les produits de santé naturels.

## Chlorhydrate d'atomoxétine (Strattera<sup>MD</sup>)

Approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) depuis novembre 2002 et par Santé Canada depuis le 24 décembre 2004, l'atomoxétine est le premier agent non stimulant approuvé pour le traitement du TDAH chez les enfants de six ans et plus, les adolescents et les adultes. Contrairement aux stimulants, ce médicament n'agit pas en augmentant la concentration de dopamine dans le striatum et le noyau accumbens<sup>1,2</sup>. En effet, l'atomoxétine agit plutôt en augmentant la transmission noradrénergique neuronale dans la région du cortex préfrontal via une inhibition puissante du transporteur présynaptique de la noradrénaline<sup>1,4</sup>. Elle augmente également la concentration de dopamine, mais au niveau du cortex préfrontal<sup>3-5</sup>. À cause de son mécanisme d'action, l'atomoxétine présente un très faible potentiel d'abus et n'est pas associée à l'apparition de tics, ce qui fait de lui un bon choix de traitement chez les enfants qui souffrent de tics et/ou du syndrome de Gilles de la Tourette<sup>1,2</sup>. Ce médicament présente aussi l'avantage d'avoir une longue durée d'action, soit 24 heures<sup>1,4</sup>. En effet, les études cliniques ont montré que les bienfaits d'une dose matinale unique d'atomoxétine persistent toute la journée et un certain effet se fait même sentir jusqu'au lendemain matin<sup>2</sup>. Chez les enfants et les adolescents dont le poids est de 70 kg ou moins, l'atomoxétine devrait être débutée à une dose de 0,5 mg/kg/jour<sup>1,2,4</sup>. La dose peut être augmentée après une période minimale de 10 jours, jusqu'à une dose cible de 1,2 mg/kg/jour selon la réponse clinique et la tolérabilité<sup>1,2</sup>. Le **tableau I** indique les doses pour les patients dont le poids est inférieur à 70 kg. Étant donné que les capsu-

les ne sont pas offertes à des concentrations inférieures à 10 mg, l'enfant doit peser au moins 20 kg avant de débuter un traitement par l'atomoxétine<sup>1,6</sup>. Chez ceux dont le poids est supérieur à 70 kg, la dose initiale est de 40 mg par jour<sup>1,4</sup>. Elle peut ensuite être augmentée jusqu'à 80 mg par jour, après une période minimale de 10 jours<sup>1,6</sup>. Si la réponse au traitement n'est pas optimale après deux à quatre semaines de traitement à 80 mg par jour, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 100 mg par jour<sup>1,4,6</sup>. Notons que les capsules d'atomoxétine ne devraient jamais être ouvertes et elles devraient être avalées en entier<sup>1,6</sup>. Puisque l'atomoxétine a un métabolisme hépatique, les doses doivent être réduites de moitié en cas d'insuffisance hépatique modérée et on devrait donner 25 % de la dose habituelle en cas d'insuffisance hépatique grave<sup>1,6</sup>. Notons également que cet agent est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2D6<sup>1,4,6</sup>. Certains paramètres pharmacocinétiques pourraient donc être modifiés chez les métaboliseurs lents<sup>1,2,6</sup>. Toutefois, aucun ajustement posologique ne serait nécessaire chez cette population. Quant aux patients prenant un puissant inhibiteur de CYP 2D6, un ajustement de la dose serait à prévoir<sup>1,4,6</sup>. Contrairement aux stimulants, un délai de

Texte rédigé par **Noura Abdel Shahid**, B. Pharm., pharmacie Pinard, Longueuil, et **Stéphanie St-Pierre**, interne en pharmacie.

Révision : Dr Frédéric Charland, MD, et Chantal Duquet, pharmacienne.

Texte original soumis le 15 mai 2008.

Texte final remis le 3 juillet 2008.

**Tableau I**  
**Doses recommandées d'atomoxétine chez les enfants et adolescents pesant moins de 70 kg<sup>1</sup>**

Poids (kg)	Dose initiale (≈ 0,5 mg/kg/jour)	Dose intermédiaire (≈ 0,8 mg/kg/jour)	Dose élevée (≈ 1,2 mg/kg/jour)
20-29	10 mg	18 mg	25 mg
30-44	18 mg	25 mg	40 mg
45-64	25 mg	40 mg	60 mg
65-70	40 mg	60 mg	80 mg

deux à quatre semaines est nécessaire avant de valider l'efficacité maximale de l'atomoxétine. En effet, selon la monographie, il est suggéré de ne pas augmenter la dose de départ avant quatre semaines de traitement, à condition que le médicament soit bien toléré et selon l'effet clinique<sup>1,2,6</sup>. L'atomoxétine a été comparé au méthylphénidate dans une étude ouverte menée chez 228 enfants âgés de 7 à 15 ans. Après 10 semaines de traitement, les résultats de cette étude suggèrent que l'atomoxétine et le méthylphénidate ont une efficacité, une innocuité et une tolérance similaires<sup>7</sup>. En effet, le profil d'effets indésirables de l'atomoxétine est semblable à celui des stimulants. Parmi ces effets, on note des céphalées, des douleurs abdominales hautes, une perte d'appétit, de la somnolence et des vomissements<sup>1,4,7</sup>. L'atomoxétine peut également causer une légère augmentation de la tension artérielle diastolique d'environ 2 mm Hg chez les enfants. De plus, on a observé une augmentation significative de la fréquence cardiaque de sept battements par minute chez les enfants et les adolescents prenant de l'atomoxétine<sup>1,4,6</sup>. Un suivi de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque est donc conseillé lors d'un traitement par l'atomoxétine chez les patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire<sup>1,3,4</sup>. Dans de rares cas, ce médicament a été associé à une hépatotoxicité<sup>1,4</sup>. Un suivi des enzymes hépatiques et de signes et symptômes de jaunisse serait nécessaire lors d'un traite-

ment à long terme. Notons également que, selon la monographie et les derniers avis de Santé Canada, des réactions indésirables rares, telles que des pensées suicidaires, de l'hostilité et des sautes d'humeur, y compris une agitation émotionnelle ou du comportement, sont à surveiller chez les patients de tous âges<sup>1,4,6</sup>. Concernant les effets de cet agent sur le poids et la taille, des études ouvertes faites sur des périodes allant jusqu'à deux ans ont montré des effets minimes par comparaison avec les courbes de croissance normales<sup>1,3-6</sup>. Enfin, l'atomoxétine est inscrite sur la liste des médicaments d'exception du Québec, mais puisqu'il s'agit d'un traitement plus coûteux, il devrait être réservé comme solution de rechange en cas d'échec ou de contre-indication aux psychostimulants.

**Autres traitements de deuxième ligne**

**Antidépresseurs tricycliques (ATC)**

En raison de leur action sur la noradrénaline et la dopamine, certains antidépresseurs sont parfois utilisés dans le traitement du TDAH, surtout chez les patients présentant d'autres comorbidités dont des troubles anxieux, des tics et de la dépression<sup>5,8-10</sup>. Ils constituent une option de rechange en cas d'échec thérapeutique à deux agents ou plus de la classe des psychostimulants et des non-stimulants (Strattera) ou en cas d'intolérance aux psychostimulants<sup>5,8-12</sup>. Les antidépresseurs tricycliques (ATC) sont les agents les plus étudiés en raison de leur

**Cas no 1**

La mère de J-J vous fait part de l'état de sa fille (12 ans, 50 kg), au renouvellement de son Concerta<sup>MD</sup>. Elle mentionne que les symptômes d'hyperactivité de sa fille ne se sont pas améliorés depuis le début du traitement par le Concerta à une dose de 18 mg. De plus, elle a remarqué qu'elle présentait des tics moteurs et verbaux. Elle mentionne aussi que sa fille avait déjà perdu 2,5 kg lors d'un traitement antérieur avec l'Adderall XR<sup>MD</sup>. Elle est désespérée et se demande s'il n'y a pas d'autres traitements, à part les stimulants, pour maîtriser les symptômes du TDAH de sa fille.

mécanisme d'action, soit une inhibition du recaptage de la noradrénaline<sup>5,12</sup>. Dans cette classe, l'imipramine, la désipramine et la nortriptyline sont les molécules ayant démontré la meilleure efficacité dans le traitement du TDAH<sup>5,8,12</sup>. Les doses utilisées sont entre 2 et 5 mg/kg/jour (tableau II)<sup>5,10-12</sup>. Il est à noter que ces doses sont plus faibles que celles utilisées dans les cas de dépression<sup>5,12</sup>. L'utilisation des antidépresseurs présente plusieurs avantages sur les psychostimulants : durée d'action plus prolongée, pas de troubles du sommeil et pas d'aggravation des tics<sup>5,8,12</sup>. Cependant, leur lourd profil d'effets indésirables (constipation, bouche sèche, gain de poids, sédation, toxicité cardiaque, etc.), le monitoring associé (électrocardiogramme, pouls, tension artérielle et mesures périodiques des taux sanguins) ainsi que leur efficacité limitée sur la composante d'inattention, en limitent l'utilisation<sup>5,8,12-14</sup>. En effet, les études ont montré que les ATC sont moins efficaces que les stimulants en ce qui concerne l'amélioration de la composante d'inattention<sup>5,8,12</sup>. Les parents devraient également être avisés des risques liés à une intoxication aux ATC, en cas de surdosage. En général, on considère que les antidépresseurs tricycliques doivent être utilisés avec prudence chez l'enfant, étant donné le risque d'effets indésirables graves et en raison des cas de morts subites déjà rapportés chez des enfants en santé qui l'utilisaient<sup>5,12</sup>.

**Le bupropion (Wellbutrin SR<sup>MD</sup>)**

Cet antidépresseur atypique agit principalement par blocage présynaptique de la norépinephrine et de la dopamine, et a montré une efficacité modérée dans le traitement du TDAH<sup>5,13,14</sup>. En effet, les études comparant le méthylphénidate et le bupropion montrent un intérêt moindre du traitement et plus d'effets indésirables avec le bupropion<sup>5,15</sup>. Les

Tableau II Traitement de deuxième ligne du TDAH <sup>5,12,13</sup>		
Classe de médicament	Posologie (dose max.)	Commentaires
<b>Antidépresseurs tricycliques (ATC)</b>		
▶ Désipramine	2-5 mg/kg/jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Délai d'action jusqu'à deux semaines</li> <li>■ Tolérance à l'effet après 1 mois</li> <li>■ Arrêt progressif sur 2 à 4 semaines</li> <li>■ Suivi étroit requis des effets indésirables (constipation, bouche sèche, gain de poids, toxicité cardiaque)</li> <li>■ Suivi thérapeutique : électrocardiogramme et mesures périodiques des taux sanguins</li> </ul>
▶ Imipramine	2-5 mg/kg/jour	
▶ Nortriptyline	1-3 mg/kg/jour	
▶ Bupropion (Wellbutrin SR <sup>MD</sup> )	3-6 mg/kg/jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ C-I : tics et convulsions</li> <li>■ peut également aggraver les tics et leur fréquence chez les enfants souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette</li> </ul>
▶ Clonidine (Catapres <sup>MD</sup> )	5 à 8 µg/kg/jour divisées en 3 à 4 prises	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Suivi étroit des paramètres cardiaques et de tension artérielle nécessaire</li> <li>■ Arrêt graduel nécessaire</li> <li>■ Peu d'effet sur l'attention</li> </ul>

## *Le comité canadien des lignes directrices (LDC-TDAH) est d'avis que le traitement pharmacologique devrait être continu, y compris pendant les fins de semaine et les vacances.*

doses recommandées chez les enfants sont de 3 à 6 mg/kg/jour divisées en deux à trois doses par jour<sup>5,12,13</sup>. Cependant, d'autres études sont requises afin de confirmer les effets bénéfiques à court et à long terme du bupropion. Il est à noter que le bupropion est associé à des convulsions et doit ainsi être utilisé avec précaution chez les enfants à risque, c'est-à-dire ceux ayant des antécédents de convulsion, des troubles alimentaires ou d'importantes blessures à la tête<sup>5,12-14</sup>. Le bupropion peut également aggraver les tics et leur fréquence chez les enfants souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette<sup>5,8</sup>.

### Les ISRS

En raison de leur sélectivité au niveau de la sérotonine, ces agents sont beaucoup mieux tolérés et plus sécuritaires que les ATC. Cependant, les ISRS ne sont pas considérés comme efficaces pour diminuer les symptômes d'hyperactivité et d'inattention, mais ils peuvent être utiles en présence de dépression ou d'anxiété<sup>5,10,16</sup>. Les principaux avantages des antidépresseurs par rapport aux stimulants sont l'absence de potentiel d'abus et leur durée d'action supérieure (environ 12 heures). De plus, ils ne sont pas associés à de l'hyperactivité rebond et n'aggravent pas les tics<sup>5,10</sup>. Leur utilisation en association avec des stimulants semble sécuritaire<sup>13</sup>. Notons qu'en 2004 Santé Canada a émis un avis concernant l'utilisation des ISRS et de la venlafaxine (Effexor<sup>MD</sup>) chez les moins de 18 ans. En effet, leur emploi serait associé à un risque de suicide et d'agitation<sup>18</sup>. Un suivi étroit de ces comportements doit donc être instauré à la prescription d'un de ces médicaments chez les enfants<sup>5,16,17</sup>. L'utilisation de cette classe d'antidépresseurs est surtout réservée aux cas réfractaires ou ayant une dépression majeure associée<sup>5,16,17</sup>.

### Antipsychotiques

Les preuves appuyant l'utilisation d'antipsychotiques atypiques dans le traitement du TDAH sont limitées<sup>16</sup>. Ainsi, lorsque les stimulants seuls sont inefficaces ou non tolérés, on peut employer les antipsychotiques tels que la rispéridone pour diminuer les symptômes liés à l'hyperactivité et à l'impulsivité, comme l'agressivité<sup>5,18-20</sup>. Les antipsychotiques atypiques ont peu d'effets sur

les symptômes d'inattention et peuvent même avoir un impact négatif sur l'apprentissage et la cognition<sup>17,19,20</sup>. Les principaux effets indésirables qui leur sont associés sont la fatigue, la somnolence, le gain de poids et des effets pyramidaux dépendant de la dose<sup>17,18-20</sup>. On peut utiliser les antipsychotiques en association avec les stimulants en présence de comorbidités tels les troubles de conduite, les troubles oppositionnels avec provocation, l'autisme et le syndrome de Gilles de la Tourette<sup>16,19</sup>. Cependant, d'autres études sont requises afin de clarifier leur rôle dans le traitement du TDAH chez les enfants<sup>5,19</sup>.

### La clonidine

Le mécanisme d'action de cet agoniste  $\alpha_2$ -adrénergique dans le traitement du TDAH demeure encore incertain. Il agit au niveau de la relâche de noradrénaline au *locus caeruleus* et il est utilisé particulièrement chez les patients présentant de l'hyperactivité significative et en présence d'agressivité ou de tics (p. ex., syndrome de Gilles de la Tourette)<sup>5,12,13</sup>. Chez les enfants et les adolescents, la clonidine est souvent utilisée comme traitement adjuvant aux stimulants et aux antidépresseurs<sup>5,13</sup>. Toutefois, les études n'ont montré qu'un effet modéré de cet agent sur les symptômes de TDAH<sup>5,12</sup>. Les doses utilisées pour le traitement du TDAH se situent entre 5 et 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  divisées en trois à quatre prises. La dose initiale est de 0,05 mg par jour et elle devrait être augmentée graduellement de 0,05 mg aux trois à sept jours<sup>5,12</sup>. Parmi les effets indésirables de cet agent, on note la sédation, la sécheresse buccale et d'autres effets plus sérieux comme l'hypotension et la bradycardie. Un suivi étroit des paramètres cardiaques est nécessaire, surtout lors de l'administration concomitante avec les stimulants<sup>5,12,13</sup>. En effet, une réduction de 40 % de la dose de méthylphénidate et un suivi de l'électrocardiogramme sont nécessaires quand il est utilisé avec la clonidine<sup>5,12,13,21</sup>. De plus, lors de la cessation du traitement, la diminution des doses devrait être graduelle afin d'éviter une hypertension rebond<sup>5,12,13</sup>.

### Traitement d'association

Le traitement d'association du TDAH inclut l'utilisation simultanée d'un ou de plusieurs

types de traitements, tels que des médicaments et une thérapie comportementale<sup>5,12</sup>. Le National Institute of Mental Health a effectué une étude pivot auprès de 579 enfants atteints du TDAH, l'étude MTA (Multimodal Treatment Study of Children with ADHD)<sup>22,23</sup>. Il s'agit d'une étude randomisée comparant un traitement médicamenteux à une approche non médicamenteuse incluant également un groupe témoin<sup>16,22</sup>. Quatre traitements ont été évalués : traitement médicamenteux, traitement comportemental intensif, une association des deux traitements et groupe témoin recevant les soins habituels<sup>22</sup>. Les auteurs de l'étude ont analysé les résultats de l'efficacité de différents traitements proposés après 24 mois de suivi<sup>22,23</sup>. Dans cette étude, le traitement d'association (thérapie comportementale et/ou traitement psychosocial et médication), comparativement à la médication seule, a permis une diminution jusqu'à 20 % de la dose de stimulant utilisée et l'amélioration des relations familiales ainsi que la performance scolaire<sup>16,22,23</sup>.

### Suite du cas no 1

Le développement et l'aggravation des tics moteurs et verbaux, ainsi que la perte de poids sont des effets indésirables communs des stimulants. L'atomoxétine est le premier agent non stimulant approuvé au Canada pour le traitement du TDAH chez les enfants de six ans et plus. Grâce à son mécanisme d'action, l'atomoxétine présente un très faible potentiel d'abus et n'est pas associée à l'apparition de tics, ce qui en fait un bon choix de traitement chez les enfants qui souffrent de tics et qui ne tolèrent pas les stimulants. Dans le cas de J-J, nous pouvons suggérer à son médecin de substituer le Concerta par le Strattera (l'atomoxétine) à une dose de départ de 0,5 mg/kg/jour. La dose peut être augmentée après une période minimale de 10 jours, jusqu'à une dose cible de 1,2 mg/kg/jour en une prise unique le matin, selon la réponse clinique et la tolérabilité. Il faudrait aussi mentionner à la mère que, contrairement aux stimulants, un délai de deux à quatre semaines est nécessaire avant de valider l'efficacité maximale de l'atomoxétine.

**Tableau III**  
**Produits de santé naturels<sup>5,10,26-28</sup>**

Produits	Dose quotidienne recommandée	Effets indésirables	Commentaires/précautions
<b>Camomille</b> (sédatif/anxiolytique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfants: inconnue</li> <li>▪ Adultes: 1-4 mL (extrait liquide) tid</li> </ul>	- Vomissements à hautes doses	Réactions d'hypersensibilité (rares) chez les personnes allergiques à l'herbe à poux, aux asters et aux chrysanthèmes
<b>Valériane</b> (sédatif/anxiolytique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;15 ans: 220 mg tid</li> <li>▪ Adultes: 400-900 mg hs</li> </ul>	- Céphalées, - Mydriase - dérangements GI	Éviter les teintures ayant un contenu élevé en alcool (40-60%). Éviter les préparations contenant des valépotriates et des baldrinals puisqu'ils peuvent être mutagènes
<b>Mélatonine</b> (régulateur du cycle éveil/sommeil)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfants: 0,5-3 mg hs</li> <li>▪ Adultes: 2-10 mg hs</li> </ul>	- Céphalées, - Aggravation des états dépressifs	Diminution potentielle du seuil de convulsion et suppression possible de la puberté
<b>Spiruline (algue bleu-vert)</b> (source de protéines, de vitamines B et de fer)	Inconnue	Généralement sécuritaire, mais des nausées, diarrhées, engourdissement et paresthésies ont été rapportés	Certaines préparations peuvent être contaminées par des métaux lourds ou des microorganismes
<b>Huile d'onagre</b> (source d'acides gras essentiels)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfants: 2-4 g/jour</li> <li>▪ Adultes: 4-8 g/jour</li> </ul>	- Céphalées - Nausées - Diarrhées	
<b>Pycnogéol</b> (antioxydant)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfants: 50-150 mg/jour</li> <li>▪ Adultes: 100-300 mg/jour</li> </ul>	Aucun cas rapportés	Interactions avec les anticoagulants
<b>Oméga-3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfants: 20-30 mg/kg/jour</li> </ul>	- Éruptions - Brûlures d'estomac - Selles molles	Les oméga-3, et plus particulièrement l'EPA, sont plus importants que les oméga-6 sur la prise en charge des difficultés d'apprentissage et d'attention
<b>Coenzyme Q10</b> (antioxydant)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfants: 2 mg/kg/jour</li> <li>▪ Adulte: 50-300 mg/jour</li> </ul>	Nausées, diarrhées, anorexie, dérangements GI, rash cutané	Utiliser avec précaution chez les patients sous agents hypolipidémiques ou hypoglycémiques

En ce qui concerne l'association de plusieurs agents pharmacologiques, très peu d'études se sont penchées sur les avantages éventuels d'une association de médicaments. En effet, le recours à de telles associations serait plutôt réservé aux enfants présentant des troubles graves ou des comorbidités psychiatriques (p. ex., dépression, anxiété, agressivité, etc.)<sup>15</sup>. Parmi les associations étudiées, nous trouvons celle de la clonidine et des stimulants. Toutefois, elle demeure très controversée dans le milieu psychiatrique en raison des cas de décès rapportés<sup>24</sup>. Quant à l'association des ATC avec les psychostimulants, on l'utilise parfois afin de potentialiser l'effet de ces derniers et dans certains cas de comorbidités<sup>5,12</sup>. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser la dextroamphétamine, car le méthylphénidate entraîne une augmentation plus marquée des taux sériques des ATC<sup>12</sup>. Notons que le choix d'une association médicamenteuse devrait être individualisé selon les comorbidités et les risques d'interactions et/ou d'effets indésirables potentiels pouvant découler d'une telle association.

### Congé thérapeutique

Ce terme signifie l'arrêt temporaire de l'administration du médicament<sup>12</sup>. Étant donné que le TDAH est un trouble chronique, le comité canadien des lignes directrices (LDC-TDAH) est d'avis que le traitement pharmacologique devrait être continu, y compris pendant les fins de semaine et les vacances. Cette continuité est particulièrement importante dans le cas des médicaments non stimulants, car les concentrations sanguines du médicament doivent être constantes pour préserver l'efficacité thérapeutique<sup>25</sup>. Quant aux médicaments stimulants, il est conseillé de prévoir des « congés thérapeutiques » en cours de traitement, c'est-à-dire en interrompant l'administration du médicament durant les week-ends et les vacances scolaires, au moins une fois par an, dans la mesure où l'état clinique du patient le permet, afin d'évaluer son état. De plus, cette solution pourrait être particulièrement utile pour les enfants présentant des effets indésirables prononcés (une perte importante de poids ou des troubles

### Cas no 2

Le père de J-P, huit ans, se présente à la pharmacie pour le renouvellement mensuel du Ritalin<sup>MD</sup> pour son fils. Il aimerait utiliser le nouveau produit naturel à base d'oméga-3 (ADD<sup>MD</sup>) annoncé dans les médias, pour améliorer les symptômes d'inattention de son fils. Il vous demande ce que vous en pensez.

du sommeil)<sup>12,21</sup>. Il permet également d'évaluer régulièrement la nécessité de poursuivre ou non le traitement. Toutefois, ce choix d'interrompre la prise des médicaments ou de réduire la dose pendant les congés scolaires devrait être laissé à la discrétion des parents, en accord avec le médecin traitant. Notons que l'arrêt systématique du traitement pendant les fins de semaine n'est toutefois pas justifié<sup>12,25</sup>.

### Les produits de santé naturels

Les produits de santé naturels (PSN) peuvent sembler une option intéressante pour

les parents qui sont réticents à l'utilisation de médicaments psychotropes. Ainsi, les produits aux propriétés sédatives, anxiolytiques ou hypnotiques (camomille, valériane et mélatonine) ont été utilisés chez les enfants présentant de l'anxiété ou de l'insomnie<sup>5,26,27</sup>. Quant aux antioxydants tels la coenzyme Q10, le ginkgo biloba, le pycnogénol, l'huile d'onagre, la spiruline et les différents types de vitamine B, ils sont utilisés pour leurs effets bénéfiques potentiels sur les fonctions du système nerveux central<sup>5,10,26,27</sup>. Malgré leur relative innocuité, les preuves qui appuient l'efficacité des PSN sont minces. De plus, le manque de standardisation et la présence potentielle d'impuretés dans ces produits en limitent l'utilisation<sup>26,27</sup>. Cependant, il est possible d'utiliser certains PSN de façon sécuritaire en concomitance avec les traitements médicaux reconnus. Les effets indésirables des produits et les interactions avec la médication devraient être discutés avec les parents. Le **tableau III** résume les principaux PSN utilisés.

Les acides gras essentiels polyinsaturés de la famille des oméga-3 suscitent un intérêt croissant pour leur rôle potentiel dans le traitement et la prévention de diverses conditions, dont le TDAH<sup>28</sup>. Quelques études à petite échelle se sont penchées sur leur efficacité dans le traitement des symptômes du TDAH. Certaines recherches ont

pu montrer qu'un apport réduit en oméga-3 entraîne des problèmes comportementaux comme la dépression, les troubles de l'humeur, des difficultés d'apprentissage ainsi qu'une diminution de dopamine<sup>28,29</sup>. En effet, les acides gras polyinsaturés jouent un rôle important au niveau cérébral. Par exemple, le DHA est important dans la structure des membranes neuronales et le développement visuel et cognitif<sup>30</sup>. Quant à l'EPA, il est essentiel à la régulation instantanée de la fonction cérébrale et à la transmission neuronale des signaux<sup>29,30</sup>.

Il semblerait que l'utilisation de suppléments d'acides gras essentiels, soit une association de hautes doses d'EPA/DHA, permettrait d'améliorer le comportement des enfants souffrant de TDAH<sup>28,30</sup>. En effet, une supplémentation en EPA/DHA et en vitamine E permet une amélioration des symptômes du TDAH (inattention, hyperactivité, impulsivité)<sup>31-33</sup>. La rapidité de la réponse est liée à l'EPA. La dose d'EPA recommandée est de 20 à 30 mg/kg/jour<sup>31-33</sup>. Par contre, le DHA seul ne donne pas de résultats significatifs<sup>30,33</sup>.

Des suppléments de vitamines et minéraux (fer, zinc, magnésium, pyridoxine, etc.) sont parfois utilisés. Des mégadoses de vitamines ont été utilisées sans succès chez les enfants souffrant de TDAH dans le but d'améliorer leur comportement<sup>5,26</sup>.

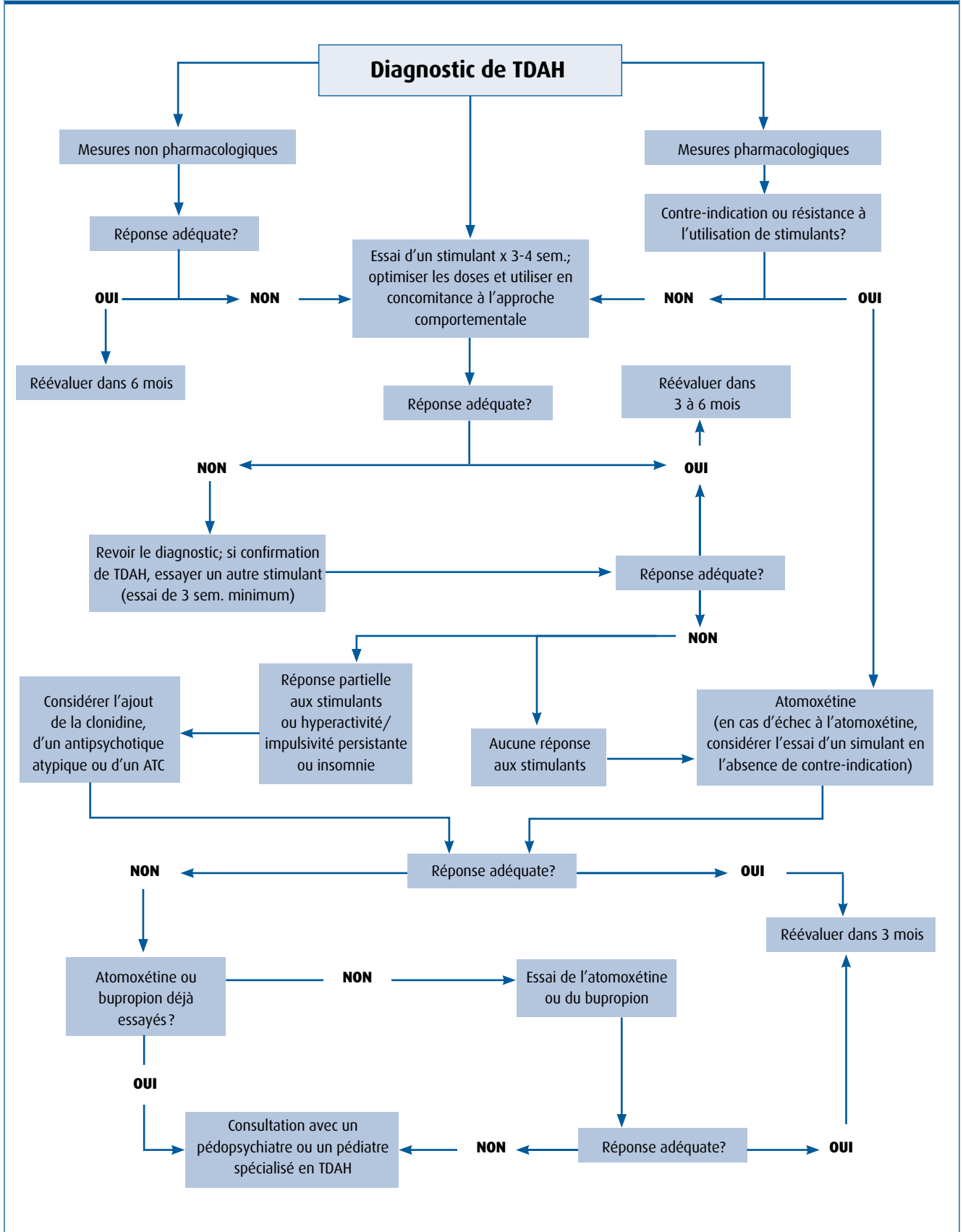
### Suite cas no 2

D'abord le ADD est un produit de santé naturel qui contient les ingrédients suivants : huile de poisson 500 mg; EPA 250 mg; DHA 100 mg; vitamine E naturelle 3,75 UI; et phospholipides de poisson 25 mg. Sa commercialisation est basée sur le fait qu'un apport en oméga-3 (plus particulièrement en EPA et DHA) permettrait une amélioration des symptômes du TDAH (inattention, hyperactivité, impulsivité). Toutefois, les études disponibles, en ce qui concerne les oméga-3, sont contradictoires et limitées. Si le père le désire, des suppléments d'oméga-3 (DHA/EPA) peuvent être utilisés de façon sécuritaire en concomitance avec les traitements reconnus; ils ne devraient pas remplacer le traitement pharmacologique prescrit. Il est important de débiter à faible dose et d'augmenter graduellement selon la tolérance afin de minimiser les effets indésirables gastro-intestinaux (éructations, brûlures d'estomac, selles molles, etc.). Les capsules peuvent également être données au début des repas. On pourrait également inclure, dans l'alimentation quotidienne de l'enfant, des quantités suffisantes d'acides gras essentiels. Par exemple, manger du poisson deux à trois fois par semaine, des graines de lin, des œufs enrichis et des noix de Grenoble.

**Tableau IV**  
**Principales interactions médicamenteuses avec les psychostimulants**<sup>5,12,21,34,35</sup>

Médicament(s)	Effet(s)	Recommandations
<b>IMAO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de l'effet de psychostimulants</li> <li>Risque de crise hypertensive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>À éviter, si possible</li> <li>Un délai obligatoire de 14 jours doit être respecté à l'arrêt ou au début d'un IMAO</li> </ul>
<b>Clonidine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet additif observé, surtout sur l'hyperactivité et l'agression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>une réduction de 40 % de la dose de méthylphénidate</li> <li>un suivi de la tension artérielle et de l'électrocardiogramme</li> </ul>
<b>ATC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ des concentrations des ATC</li> <li>↑ des effets cardiaques</li> <li>↑ effet stimulant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réduire la dose des ATC</li> <li>Initiation des ATC à la plus faible dose et augmentation graduelle de la dose</li> <li>Suivi étroit des paramètres cardiaques et des effets indésirables</li> </ul>
<b>ISRS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de risque de syndrome sérotoninergique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi des signes et symptômes de syndrome sérotoninergique (p. ex., agitation, fièvre, confusion)</li> </ul>
<b>Antihistaminiques</b> (p. ex., diphenhydramine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ de l'effet des stimulants (effet antagoniste)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi des signes d'hyperactivité</li> </ul>
<b>Décongestionnants oraux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ effet des stimulants</li> <li>Risque d'hypertension</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi de la tension artérielle</li> <li>Les utiliser en vaporisateur nasal (max de 3 jours)</li> </ul>
<b>Anticonvulsivants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ concentrations sériques des anticonvulsivants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Envisager de réduire la dose des anticonvulsivants si nécessaire</li> </ul>
<b>PSN</b> (p. ex., éphédra et millepertuis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ effet des stimulants</li> <li>Risque d'hypertension</li> <li>↑ des arythmies</li> <li>Stimulation de SNC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque</li> <li>Suivi des symptômes de stimulation de SNC (p. ex., hyperactivité, nervosité)</li> </ul>

Figure 1  
**Algorithme de traitement du TDAH<sup>10,11</sup>**



## *Le TDAH est une pathologie relativement fréquente chez l'enfant et peut engendrer de graves problèmes scolaires, sociaux ou, plus tard, professionnels si aucune prise en charge n'est réalisée.*

Selon la Société canadienne de pédiatrie, rien n'appuie l'utilisation de routine de ces suppléments chez les enfants souffrant de TDAH en l'absence de carence documentée<sup>26</sup>. Selon une étude clinique de petite envergure, 25 % des enfants recevant ce traitement présentaient davantage de comportements perturbateurs et une hausse des transaminases sériques a été observée chez 40 % d'entre eux<sup>10,26</sup>. Cependant, certains enfants dont la diète ne permet pas d'obtenir les apports nutritionnels quotidiens recommandés pourraient bénéficier d'un supplément quotidien de vitamines et de minéraux<sup>26</sup>.

### Et les interactions médicamenteuses ?

D'abord, la prudence s'impose dans la prescription d'autres médicaments avec des psychostimulants (les amphétamines et le méthylphénidate), car des interactions cliniquement significatives avec plusieurs médicaments ont été signalées<sup>21,34,35</sup>. En effet, des études pharmacologiques réalisées chez l'être humain ont montré, à titre d'exemple, que le méthylphénidate peut inhiber le métabolisme de certains médicaments, comme les anticon-

vulsivants et les ATC<sup>21,35</sup>. De telles interactions peuvent, dans certains cas, mettre la vie du patient en danger<sup>21,34,35</sup>. Un suivi plus rigoureux des concentrations plasmatiques (si disponibles) et des effets indésirables des médicaments impliqués est nécessaire lorsqu'on débute un traitement psychostimulant. Notons également que l'utilisation de certains agents comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée en présence de psychostimulants. Un délai obligatoire de 14 jours doit être respecté à l'arrêt ou à l'ajout d'un IMAO, afin d'éviter le risque d'une crise hypertensive<sup>5,12,21,35,36</sup>. Les principales interactions avec les psychostimulants sont présentées au tableau IV.

### Conclusion

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité est une pathologie relativement fréquente chez l'enfant et peut engendrer de graves problèmes scolaires, sociaux ou, plus tard, professionnels si aucune prise en charge n'est réalisée. Plusieurs études ont prouvé qu'il est possible de traiter adéquatement les principaux symptômes du TDAH, soit l'inattention, l'hyperactivité et l'impul-

sivité, en utilisant une approche multimodale comprenant notamment l'approche comportementale, psychosociale, l'approche pharmacologique et l'utilisation de certains produits de santé naturels. En première ligne du traitement pharmacologique, arrivent les molécules psychostimulantes à longue durée d'action, à base de méthylphénidate ou d'amphétamine, pour leur durée d'action et leur efficacité. Ensuite vient l'atomoxétine qui est un agent non psychostimulant. Des agents de deuxième ligne, tels que les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), le bupropion et la clonidine, pourront être utilisés en présence de comorbidités ou en cas d'intolérance aux agents de première ligne. Un suivi médical devrait avoir lieu tous les quatre à six mois, avec un bilan de santé sur le poids, la taille, le pouls et la tension artérielle, en mettant l'accent sur l'appétit et le sommeil. Enfin, le traitement du TDAH implique plusieurs intervenants dont les médecins, les psychologues, les professeurs et notamment le pharmacien, l'expert dans le domaine des médicaments. ■

### Références

1. **Eli Lilly Canada Inc.** Monographie de l'atomoxétine HCl (Strattera<sup>MD</sup>). Indianapolis, États-Unis. 15 décembre 2004.
2. **Barton J.** Atomoxetine : a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. Arch Dis Child 2005; 90 (Suppl 1): 126-29.
3. **Corman SL, Fedutes BA, Culley CM.** Atomoxetine: The first nonstimulant for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder. Am J Health-Syst Pharm 2004; 61:2391-9.
4. **Desharnais K.** Avez-vous entendu parler de l'atomoxétine (Strattera<sup>MD</sup>). Québec Pharmacie janvier 2005; 52 (1): 43-58.
5. **Canadian ADHD/ADD Resource Alliance (CADRA)** Guidelines Steering Committee. Guidelines for the diagnosis and management of ADHD, 1st edition. Toronto, Canadian ADD Resource Alliance, 2005.
6. **Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** Monographie de l'atomoxétine, Pediatric Dosage Handbook. 11e éd. Hudson: Lexi-Comp Inc, 2004: 149-51.
7. **Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R et coll.** Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41 (7): 776-84.
8. **Buck ML.** « New agents and second-line therapies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder ». Pediatr Pharm (2002). 8(4) [En ligne. Page consultée le 2 décembre 2007.] <http://www.medscape.com/viewarticle/441910>.
9. **American Academy of Pediatrics.** Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: treatment of the school aged child with attention deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2001; 108: 1033-44.
10. **Virani AS.** Attention-deficit/ hyperactivity disorder: An Overview for Pharmacists. [En ligne. Page consultée le 2 décembre 2007.] [www.pharmacist.ca](http://www.pharmacist.ca)
11. **Virani A.** Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Dans : Gray J. Therapeutic Choices. 5<sup>th</sup> edition. Ottawa: Canadian Pharmacists Association, 2007; 3: 27.
12. **Béliveau L.** Le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention chez l'enfant. Québec Pharmacie 2001; 48 (8) : 633-45.
13. **Spenser TJ, Biederman J, Wilens TE et coll.** Novel Treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. J Clin Psychiatry 2002; 63(suppl 12): 16-22.
14. **Marsha D, Rappley MD.** Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. N Eng J Med 2005; 352(2): 165-73.
15. **Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR et coll.** Bupropion SR vs methylphenidate vs placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. Ann Clin Psychiatry 2001 Sep; 13(3): 129-34.
16. **Szymanski M, Zolotor A.** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Management. Am Fam Physician 2001; 64: 1355-62.
17. **Santé Canada.** Santé Canada recommande aux Canadiens de moins de 18 ans de consulter un médecin s'ils sont traités au moyen de nouveaux antidépresseurs. Ottawa. 3 février 2004. [En ligne. Page consultée le 10 janvier 2008.] [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2004/2004\\_02\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2004/2004_02_f.html)
18. **Eapen V, Psych M et Gururaj AK.** Risperidone Treatment in 12 Children With Developmental Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005; 7: 221-4.
19. **Dopheide JA, Theesen KA et Malkin M.** Childhood Disorder. Dans : Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et coll. Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach. 6<sup>th</sup> edition. New York : Elsevier Science Publishing Co., 2005; 61: 1133-46.
20. **Simeon J, Milin R, Walker S.** A retrospective chart review of risperidone use in treatment resistant children and adolescents with psychiatric disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002; 26: 267-75.
21. **Association des pharmaciens du Canada.** Monographie du Ritalin<sup>MD</sup>. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (incluant les suppléments). Ottawa: Association des pharmaciens du Canada, 2007: 2340-1.
22. **Carey BC.** What the Multimodal Treatment Study of Children with Attention-Deficit/hyperactivity Disorder Did not Say About the Use of Methylphenidate for Attention Deficits. Pediatrics 2000; 105(4): 863-4
23. **MTA Cooperative Group National Institute of Mental Health.** Multimodal Treatment study of ADHD Follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatric 2004; 113: 754-61.

- 24. Gale C, Oakly-Browne M.** Attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Evid* 2005; 13: 265-78.
- 25. CADDRA (Canadian ADHD Resource Alliance).** Lignes directrices fondées sur les données consensuelles pour le TDAH simple chez l'enfant. [En ligne. Page consultée le 30 avril 2008.] [http://www.caddra.ca/french/pdfs/chapter\\_1\\_section\\_1.pdf](http://www.caddra.ca/french/pdfs/chapter_1_section_1.pdf)
- 26. Bernard Bonnin A.** The use of alternative medications in treating children with attention deficit hyperactivity disorder. *Canadian Pediatric Society Position Statement. Paediatr Child Health* 2002; (10) 7: 710-8.
- 27. Chan E.** The Role of Complementary and Alternative Medicine in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23: S37-S45.
- 28. Lamarche A et Dionne JY.** Les oméga-3. L'actualité pharmaceutique 2005; 13(11) :1-8.
- 29. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM et coll.** Findings from the NIMH multimodal treatment study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 60-73.
- 30. Sorgi PJ, Hallowell EM, Hutchins HL et coll.** Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutrition Journal* 2007; 6(16): 1-8.
- 31. Richardson AJ, Puri BK.** A randomised double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26(2): 233-9.
- 32. Stevens LJ, Zhang W, Peck L et coll.** EPA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipid* 2003; 38: 1007-21.
- 33. ADD pour aider votre enfant.** ADD : un apport en oméga-3 utile : EPA. [En ligne. Page consultée le 5 mai 2008.] <http://add.nutrisante.ca>
- 34. Shire BioChem.** Monographie de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (Adderall XR<sup>MD</sup>). Laval, Québec, janvier 2003.
- 35. Janssen-Ortho Inc.** Monographie de Concerta<sup>MD</sup>. Canada, juillet.

### QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

**13. En ce qui concerne l'atomoxétine, lequel des énoncés suivants est faux ?**

- A. L'atomoxétine présente un très faible potentiel d'abus et n'est pas associée à l'apparition de tics.
- B. Chez les enfants et les adolescents dont le poids est de 70 kg ou moins, l'atomoxétine devrait être débutée à une dose de 0,5 mg/kg/jour.
- C. Dans de rares cas, ce médicament a été associé à une hépatotoxicité.
- D. Cet agent est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4.
- E. Contrairement aux stimulants, un délai de deux à quatre semaines est nécessaire avant de valider l'efficacité maximale de l'atomoxétine.

**14. En ce qui concerne le traitement d'association, lequel des énoncés suivants est faux ?**

- A. L'étude MTA est une étude randomisée comparant un traitement médicamenteux à une approche non médicamenteuse.
- B. Dans l'étude MTA, le traitement d'association (thérapie comportementale et médication) comparé à la médication seule a permis une diminution allant jusqu'à 20 % de la dose de stimulant utilisée.
- C. Le traitement d'association du TDAH inclut l'utilisation simultanée d'un ou de plusieurs types de traitements, tels que des médicaments et une thérapie comportementale.
- D. Lorsqu'utilisé en association avec les ATC, le méthylphénidate entraîne

une augmentation plus marquée des taux sériques des ATC.

- E. Une réduction de 40 % de la dose de la clonidine et un suivi de l'électrocardiogramme sont nécessaires quand il est utilisé avec le méthylphénidate.

**15. Lequel des énoncés suivants est vrai ?**

- A. Les ISRS sont les agents de deuxième ligne les plus étudiés en raison de leur mécanisme d'action, soit une inhibition du recaptage de la noradrénaline.
- B. Les doses recommandées de bupropion chez les enfants sont de 2 à 5 mg/kg/jour divisées en deux à trois doses par jour.
- C. Les ISRS sont considérés comme efficaces pour diminuer les symptômes d'hyperactivité et d'inattention chez les enfants.
- D. Les antipsychotiques atypiques ont peu d'effets sur les symptômes d'inattention et peuvent même avoir un impact négatif sur l'apprentissage et la cognition.
- E. Chez les enfants et les adolescents, la clonidine est souvent utilisée en monothérapie pour le traitement du TDAH.

**16. Lequel des énoncés suivants est faux ?**

- A. Les antipsychotiques tels que la rispéridone sont utiles chez les enfants souffrant de TDAH et qui présentent une composante agressive.

- B. Un des avantages des antidépresseurs par rapport aux stimulants est qu'ils n'ont pas de potentiel d'abus.
- C. Le bupropion est une solution de rechange intéressante aux stimulants en présence de tics.
- D. Chez les enfants et les adolescents, la clonidine est souvent utilisée comme traitement adjuvant aux stimulants et aux antidépresseurs.
- E. En cas de cessation de traitement par la clonidine, la diminution des doses devrait être graduelle afin d'éviter une hypertension rebond.

**17. En ce qui concerne l'utilisation de PSN dans le traitement du TDAH, lequel des énoncés suivants est faux ?**

- A. L'utilisation de hautes doses de vitamines chez les enfants souffrant de TDAH n'est pas recommandée, car elle peut avoir des effets négatifs sur leur santé.
- B. Les suppléments de DHA pourraient être utiles pour améliorer le comportement des enfants souffrant de TDAH.
- C. Certaines préparations à base de valériane peuvent avoir une teneur élevée en alcool.
- D. Certains PSN peuvent être contaminés par des métaux lourds ou des microorganismes.
- E. Il est possible d'utiliser certains PSN de façon sécuritaire en concomitance avec les traitements médicaux reconnus.

**Veillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 86 ►**