

Bio-K⁺ MD **PLUS**

UN ALLIÉ DE CONFIANCE LORS DE LA PRISE D'ANTIBIOTIQUES



* Sondage 2018 sur les recommandations en matière de MVL réalisé par Profession Santé et Pharmacy Practice + Business, catégorie « Probiotique ».

LE SEUL PROBIOTIQUE INDiqué POUR AIDER À RÉDUIRE
LE RISQUE DE DIARRHÉE ASSOCIÉE AUX ANTIBIOTIQUES
ET À LA PRÉVENTION DU C. DIFFICILE.

BIOKPLUS.COM



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Septembre 2018 | vol. 65 | n° 6

Traitement du TDAH chez l'enfant



Les insectifuges

Déprescription des statines
chez les patients âgés

Impact des soins pharmaceutiques
dans la dépression majeure

3,5 HRES DE FC
N° d'accréditation de l'OPQ: 2265

eCortex.ca

Éditorial

La bonne direction

À vos soins

Déprescription
des statines chez
les patients âgés
suivis en GMF

À votre service sans ordonnance

Les insectifuges



Les pages bleues

Traitement
du TDAH
chez l'enfant

Intervenir

Impact des soins
pharmaceutiques
dans la dépression
majeure

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex

R E C R U T E M E N T



Nous recherchons
DES RESPONSABLES
pour les chroniques

à vos soins

à votre
service sans
ordonnance

Pour plus d'informations, qp.redacteurs@gmail.com

SONDAGE

PHARMACIENS:
PARTAGEZ VOTRE AVIS D'EXPERT



Enquête annuelle

sur les médicaments en vente libre

Date limite:
24 septembre

À gagner:
Google Home ou
Carte-cadeau Visa de 50 \$

Pour participer au sondage, rendez-vous sur ProfessionSanté.ca

Votre participation en grand nombre nous permettra de réaliser un reportage approfondi sur les médicaments en vente libre qui sera publié dans *Profession Santé* au printemps 2019.

Vos réponses demeureront strictement confidentielles et les résultats de ce sondage ne seront publiés que sous forme de synthèse.

Profession**Santé**

Profession**Santé**.ca



La bonne direction

Au retour de mes vacances, j'apprenais que les membres de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP) avaient accepté d'entériner l'entente de principe intervenue le 19 juin 2018 entre leur association et le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). En effet, le 27 juin dernier, 98 % des 500 membres présents ont voté en faveur de cette entente d'une durée de deux ans. Pour le président de l'AQPP, Jean Thiffault, « cette entente revêt une grande importance, car elle jette les bases d'un nouveau modèle de rémunération des pharmaciens propriétaires. Ce nouveau modèle, dont nous souhaitons la mise en place depuis longtemps, sera axé davantage sur les services cliniques offerts aux patients.¹ » Cette entente intérimaire prévoit également la poursuite des travaux conjoints d'élaboration de ce modèle et inclut l'ajustement des tarifs des actes effectués par les pharmaciens qui n'avaient pas été ajustés depuis 2013, ainsi que l'introduction graduelle de nouvelles activités cliniques à valeur ajoutée.

Il s'agit d'un changement des plus significatifs, qui installe un clivage entre les services de distribution de médicaments et les services cognitifs de soins pharmaceutiques. J'y vois clairement une avancée, pour autant que le pharmacien garde un œil très aguerri sur le circuit du médicament afin d'éviter les dérives possibles (contrefaçon, détournement, pratiques commerciales diverses, diminution de l'intérêt pour la pharmacovigilance). Peut-être qu'en ce sens nous nous devons de demeurer en place au cœur du marché de la vente de médicaments, sans toutefois y mettre tous nos œufs. Ce marché intéresse de plus en plus les grandes sociétés de ce monde. On n'a qu'à penser à Amazon qui s'est porté acquéreur de l'américaine Pillpack. Il s'agit d'un enjeu important pour la sécurité de nos patients.

Cela dit, les changements à mettre en place pour les services cognitifs représenteront un défi pour les pharmaciens communautaires. Ces derniers deviendront en quelque sorte les promoteurs de leur propre valeur ajoutée, ils devront faire leur propre marketing pour se distinguer de la concurrence. Ce rôle n'est pas très familier aux « pharmaco-sapiens » que nous sommes. La distinction entre la

distribution et les soins pharmaceutiques demandera des changements de mentalité, non seulement au sein même de la profession, mais aussi chez nos patients et chez les autres professionnels. Ramener la pratique pharmaceutique aux soins et non seulement au commerce, y ajouter une connotation plus humaine que technique, voilà un défi intéressant. « Le pharmacien est un incontournable » devrait être le mantra de notre profession. Peut-être qu'à force de le répéter, il se rendra aux oreilles de nos politiciens.

Par contre, à première vue, les honoraires pour les actes de la loi 41 m'apparaissent inéquitables sur deux points : inéquitables par rapport à ce que les autres professionnels obtiennent pour rendre un service similaire et inéquitables en raison d'un service supérieur en soins pharmaceutiques, dont l'expertise ne nous semble pas reconnue, du moins lorsqu'il est temps de dénouer les cordons de la bourse à Québec. La valeur de ces honoraires m'apparaît également dérisoire, si on pense à 50 \$ par an pour une prise en charge du diabète de type 1.

De plus, la fusion du régime d'assurance médicaments et de l'assurance en soins pharmaceutiques m'agace au plus haut point. Pourquoi faire une distinction entre un professionnel de la santé qui procure un soin dans une pharmacie et celui qui le dispense dans un autre endroit (GMF, CLSC) ? Pour ma part, le lieu ne fait pas le service. Le remboursement de la consultation pour COU en est un exemple éloquent. Pourquoi mélanger la franchise, la coassurance et la contribution maximale pour l'achat de médicaments avec les frais découlant de soins pharmaceutiques ? Cela entraîne une confusion auprès des assurés, limite le développement des actes et n'a d'autre justification que la volonté de refiler une partie de la facture aux patients et une autre aux assureurs privés, qui en bout de ligne sont les assurés.

Bien qu'il semble très difficile de négocier avec le gouvernement, il faut surtout retenir que le premier pas dans la bonne direction est fait. Reste à savoir où cette nouvelle voie nous mènera. Après tout, qui ne risque rien n'a rien. ■

1. AQPP, *Les membres de l'AQPP entérinent l'entente intervenue avec le MSSS - Révision du mode de rémunération des pharmaciens propriétaires*, Communiqué de presse, 27 juin 2018. Disponible : <http://www.monpharmacien.ca/wp-content/uploads/2018/07/Entente-de-Principe-MSSS.pdf>

QUESTIONS-RÉPONSES

À PROPOS DE CONTRAVE



Nouvel agent anti-obésité administré par voie orale utilisé dans la prise en charge du poids à long terme

Quels sont certains faits concernant l'obésité au Canada?

- L'obésité est reconnue comme étant une maladie chronique par l'Association médicale canadienne.¹
- Un adulte sur quatre au Canada était obèse en 2011-2012.²
- Entre 2003 et 2011/2012, la proportion de Canadiens souffrant d'obésité a augmenté de 17,5 %.²

Qu'est-ce que CONTRAVE?

CONTRAVE est un agent anti-obésité à base de naltrexone et de bupropion, qui est utilisé pour la prise en charge du poids.

Indication

CONTRAVE est indiqué en complément d'un régime alimentaire hypocalorique et d'une augmentation du niveau d'activité physique pour la prise en charge du poids à long terme chez les adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :

- 30 kg/m² ou plus (obèses) ou
- 27 kg/m² ou plus (en surpoids) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (p. ex., hypertension traitée, diabète de type 2 ou dyslipidémie).

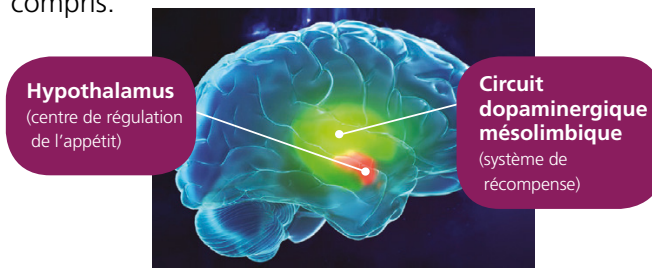
Faites de CONTRAVE une partie de leur cheminement de gestion de poids

Quel est le mode d'action de CONTRAVE?*

Selon des études non cliniques, il semblerait que CONTRAVE a des effets sur deux régions distinctes du cerveau impliquées dans la régulation de l'apport alimentaire.³

1. Hypothalamus (centre de régulation de l'appétit)
2. Circuit dopaminergique mésolimbique (système de récompense)

Les effets neurochimiques exacts de CONTRAVE qui entraînent la perte de poids ne sont pas entièrement compris.



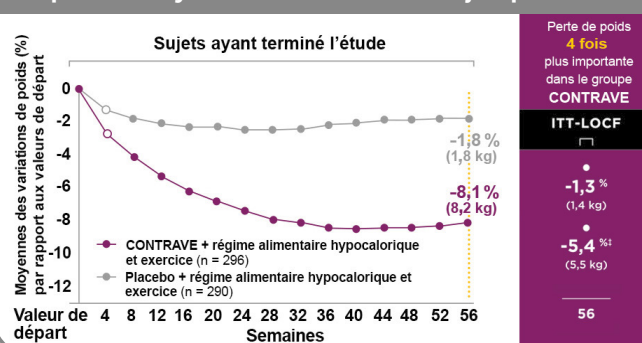
D'après la monographie du produit³

* La portée clinique de ces données n'est pas connue.

Quel était le profil d'efficacité de CONTRAVE dans les études cliniques?

Il a été démontré que les patients sous traitement par CONTRAVE avaient perdu 4 fois plus de poids que les patients qui recevaient un placebo. La variation moyenne du poids corporel était de -5,4 % dans le groupe qui recevait CONTRAVE à 32 mg/360 mg, et de -1,3 % dans le groupe placebo (population en intention de traiter).^{3§}

Variation moyenne du poids sur 56 semaines chez les patients ayant subi le traitement jusqu'au bout



D'après la monographie du produit³

† p < 0,001 contre placebo

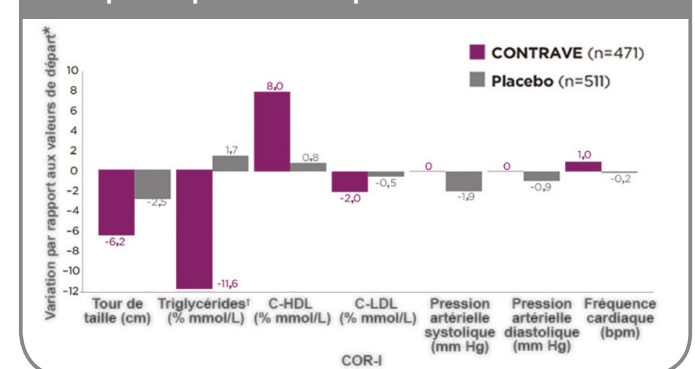
ITT-LOCF = calcul selon la méthode de la dernière observation reportée portant sur la population en intention de traiter

Au total, 50,1 % des patients du groupe placebo et 49,2 % des patients du groupe CONTRAVE ont abandonné le traitement.

Effet démontré de CONTRAVE sur les paramètres cardiovasculaires et métaboliques

Les effets de CONTRAVE sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'ont pas été établis.^{3§}

Variation des paramètres cardiovasculaires et métaboliques, entre le début de l'étude et la semaine 56, chez les patients obèses ou en surpoids qui n'étaient pas atteints de diabète



D'après la monographie du produit³

Ensemble d'analyse intégral : Selon la méthode LOCF où la dernière observation sous traitement était reportée.

* Moyennes selon la méthode des moindres carrés, provenant de tous les sujets répartis aléatoirement qui présentaient une mesure du poids corporel prise au début de l'étude et au moins une mesure faite au cours du traitement par le médicament à l'étude. Selon la méthode LOCF où la dernière observation sous traitement était reportée.

† Les valeurs correspondent aux valeurs médianes initiales, à la variation médiane en % et aux estimations de Hodges-Lehmann de la différence médiane entre les traitements.

§ Plan de l'étude COR-I : Essai multicentrique de phase 3, mené à double insu contre placebo avec répartition aléatoire d'une durée de 56 semaines portant sur des sujets atteints d'obésité (IMC de 30 kg/m² ou plus) ou en surpoids (IMC de 27 kg/m² ou plus), qui présentaient au moins une comorbidité (hypertension ou dyslipidémie). Les patients ont été répartis aléatoirement dans les groupes de traitements suivants : naltrexone (de 16 à 50 mg/jour) et/ou bupropion (de 300 à 400 mg/jour) ou placebo. Les résultats présentés portent sur la dose quotidienne recommandée de deux comprimés de 8 mg/90 mg, pris deux fois par jour, ce qui correspond à une dose quotidienne totale de 32 mg/360 mg. Le traitement a été instauré avec une période d'augmentation de la dose de 3 semaines suivie d'un traitement continu pendant une période d'environ un an. Le traitement s'appuyait sur un programme dans lequel les patients devaient se soumettre à un régime alimentaire hypocalorique correspondant à une diminution de l'apport calorique d'environ 500 kcal/jour, à des conseils comportementaux et à une augmentation de leur niveau d'activité physique. Les deux critères d'évaluation coprimaires étaient la variation en pourcentage du poids corporel par rapport à la valeur de départ et la proportion de sujets obtenant une diminution totale ≥ 5 % de leur poids corporel. Valeurs moyennes de départ CONTRAVE/placebo : poids corporel (kg) 99,8 (n = 538)/99,5 (n = 536); tour de taille (cm) 108,8/110,0; triglycérides (mmol/L) 1,3/1,3; C-HDL (mmol/L) 1,3/1,3; C-LDL (mmol/L) 3,1/3,1; pression artérielle systolique (mm Hg) 118,9/119,0; pression artérielle diastolique (mm Hg) 77,1/77,3; fréquence cardiaque (bpm) 72,1/71,8.

Est-ce que CONTRAVE était généralement bien toléré?

CONTRAVE présente des profils éprouvés d'innocuité et de tolérabilité.

- Au total, 24 % des patients traités par CONTRAVE et 12 % des patients recevant le placebo ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable.³
 - Les effets indésirables entraînant le plus fréquemment l'abandon du traitement par CONTRAVE ont été la nausée (6 %), les céphalées (2 %), les étourdissements (1 %) et les vomissements (1 %).
- Les effets indésirables les plus fréquents avec CONTRAVE/placebo (incidence $\geq$ 5 % et deux fois celle du placebo) ont été la nausée (32,5 % contre 6,7 %), la constipation (19,2 % contre 7,2 %), les vomissements (10,7 % contre 2,9 %), les étourdissements (9,9 % contre 3,4 %) et la bouche sèche (8,1 % contre 2,3 %).³
 - Des céphalées ont été observées plus souvent chez les patients du groupe CONTRAVE que chez ceux du groupe placebo (17,6 % contre 10,4 %).
- Chez la grande majorité des sujets traités par CONTRAVE qui ont éprouvé des nausées, l'effet a été signalé dans les quatre premières semaines après le début du traitement. L'effet a généralement été spontanément résolutif. La majorité des cas observés se sont résolus en quatre semaines ou moins, et presque tous les cas s'étaient résolus à la semaine 24.³
 - L'incidence des cas sévères de nausée a été faible, mais elle a été plus élevée chez les sujets traités par CONTRAVE que chez les sujets recevant le placebo (nausée sévère : naltrexone/bupropion 1,9 %, placebo < 0,1 %).

Quelle est la posologie de CONTRAVE?

La dose quotidienne recommandée de CONTRAVE est de deux comprimés b.i.d.³ La dose de CONTRAVE doit être augmentée selon le calendrier suivant :

	☀ Matin	🌙 Soir
Semaine 1		
Semaine 2		
Semaine 3		
Semaine 4 et période de maintien		

La dose maximale recommandée est de 32 mg/360 mg par jour (soit deux comprimés, deux fois par jour).

Afin de réduire au minimum le risque de convulsions, il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée.

La pression artérielle et le pouls doivent être mesurés avant d'instaurer le traitement par CONTRAVE et doivent être surveillés aux intervalles réguliers habituels dans la pratique clinique. CONTRAVE ne doit pas être administré aux patients atteints d'hypertension non maîtrisée et doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hypertension est maîtrisée avant le traitement. La réponse au traitement doit être évaluée après 12 semaines de traitement à la dose d'entretien. Si un patient n'a pas perdu au moins 5 % de son poids initial, il faut arrêter l'administration de CONTRAVE, car il est peu vraisemblable que le patient obtiendra et maintiendra une perte de poids significative sur le plan clinique en prolongeant le traitement.

Des modifications posologiques sont nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (dose maximale : un comprimé le matin en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée) ou d'insuffisance rénale (dose maximale : un comprimé tous les matins et un comprimé tous les soirs chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère) et dans les cas d'une utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2B6 (dose maximale : deux comprimés, soit un comprimé tous les matins et un comprimé tous les soirs). Il faut surveiller de près tous les patients qui présentent une atteinte hépatique ou rénale afin de déceler les effets indésirables potentiels (p. ex. : insomnie, bouche sèche, convulsions) pouvant indiquer des concentrations élevées du médicament ou de ses métabolites. CONTRAVE ne doit pas être pris avec des repas riches en gras. **Les comprimés ne doivent pas être coupés, mâchés ou écrasés.**



**1-855 CNTRAVE
(268-7283)**

- Soutien téléphonique personnalisé offert par du personnel infirmier autorisé
- Accès continu à du soutien téléphonique tout au long du cheminement avec CONTRAVE
- Matériel destiné aux patients et soutien motivationnel sous forme numérique et imprimée :
 - pour stimuler les patients tout au long de leur cheminement avec CONTRAVE
 - pour leur offrir des conseils sur la nutrition et l'activité physique
- Aide financière

Visitez www.contrave.ca pour de plus amples renseignements.

Usage clinique :

- Les effets de CONTRAVE sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'ont pas été établis.
- L'innocuité et l'efficacité de CONTRAVE en association avec d'autres produits destinés à la perte de poids, incluant les médicaments sur ordonnance, les médicaments en vente libre et les préparations à base de plantes médicinales, n'ont pas été établies.
- Gériatrie ($\geq$ 65 ans) : Employer avec prudence.
- Pédiatrie (< 18 ans) : N'est pas indiqué en pédiatrie.

Contre-indications :

- Hypertension non maîtrisée
- Trouble convulsif ou antécédents de trouble convulsif
- Utilisation d'autres produits contenant du chlorhydrate de bupropion
- Diagnostic actuel ou antérieur de boulimie ou d'anorexie mentale
- Utilisation chronique d'agonistes des opioïdes ou opiacés ou d'agonistes partiels, ou sevrage aigu des opiacés
- Arrêt brutal de la consommation d'alcool ou de la prise de benzodiazépines ou d'autres sédatifs ou d'antiépileptiques
- Administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- Administration concomitante de l'antipsychotique thioridazine
- Grossesse
- Insuffisance hépatique grave
- Insuffisance rénale terminale

Mises en garde et précautions les plus importantes :

- **Association possible avec l'occurrence de changements comportementaux et émotifs, incluant l'automutilation :** Assurer une surveillance pour détecter l'apparition de tels changements ou de pensées suicidaires
- **Convulsions :** Afin de réduire au minimum le risque de convulsions, il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Interférence avec des produits médicamenteux contenant des opioïdes, vulnérabilité au surdosage aux opioïdes et sevrage précipité des opioïdes
- Augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque. Ne doit pas être administré aux patients atteints d'hypertension non maîtrisée et doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hypertension est maîtrisée avant le traitement.
- Dépendance/tolérance
- Risque d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 sous traitement antidiabétique
- Hépatotoxicité; l'utilisation doit être cessée en cas de symptômes ou de signes d'hépatite aiguë
- Médicaments métabolisés par le CYP2D6; ne doit pas être utilisé en association avec le tamoxifène
- Glaucome par fermeture de l'angle
- Activation maniaque et hallucinations
- Réactions allergiques
- Ne devrait pas être utilisé par les femmes qui allaitent
- Surveiller de près tous les patients qui présentent une atteinte hépatique ou rénale; un ajustement de la dose

est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée ou d'insuffisance rénale sévère

- Contient du lactose

Pour de plus amples renseignements :

Consultez la monographie du produit à l'adresse https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044166.PDF pour y trouver des renseignements importants concernant les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie dont il n'a pas été question dans le présent document. Vous pouvez également nous appeler au 1-800-361-4261 pour demander un exemplaire de la monographie du produit.

Références

1. L'AMC reconnaît l'obésité comme une maladie. Association médicale canadienne. Actualités et annonces. <https://www.cma.ca/Fr/Pages/cma-recognizes-obesity-as-a-disease.aspx>, consulté le 9 mars 2018. 2. Navaneelan T., Janz T. Ajuster l'aiguille de la balance : l'obésité dans la population canadienne après correction pour tenir compte du biais des répondants. Statistique Canada, no de catalogue : 82-624-X. Coup d'œil sur la santé. Mai 2014. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-624-x/2014001/article/11922-fra.htm> consulté le 9 mars 2018. 3. Monographie de CONTRAVE. Valeant Canada LP, 12 février 2018.

CONTRAVE et le logo CONTRAVE sont des marques de commerce déposées d'Orexigen Therapeutics, Inc. utilisées sous licence par Valeant Pharmaceuticals International, Inc. ou ses sociétés affiliées.



Valeant Canada LP, 2150, boul. St-Elzéar Ouest, Laval (Québec) H7L 4A8
valeantcanada.com

Texte rédigé par **Julie Richer**, B. Pharm., Pharmacie François P. Turgeon

Révision : Sophie Grondin, B. Pharm., M. Sc.

L'auteure et la réviseuse scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 15 mai 2018.

Texte final remis le 6 août 2018.

Cette chronique présente un cas clinique selon une note SOAP, suivi d'une liste de conseils et d'actes pharmaceutiques s'appuyant sur les différentes étapes de prestation de soins pharmaceutiques.

Responsables de cette chronique :

 **Christophe Augé, pharmacien, M. Sc., Ph. D.**

 **Sophie Grondin, B. Pharm., M. Sc.**

La déprescription des statines chez les patients âgés

Discussion

Les statines sont fortement utilisées, que ce soit en prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires¹. En fait, les statines sont la classe de médicaments la plus couramment prescrite au Canada chez les plus de 65 ans¹. Ils agissent en inhibant l'HMG-CoA réductase, une enzyme responsable de la synthèse du cholestérol, principalement au niveau hépatique. Ce sont des médicaments de choix pour le traitement de l'hyperlipémie¹. Les statines réduisent la mortalité et la morbidité chez les individus de moins de 75 ans atteints de dyslipidémie et ayant un risque cardiovasculaire modéré à élevé².



Objectifs d'apprentissage

1. Se familiariser avec le concept de déprescription.
2. Revoir sommairement les indications cliniques et les effets indésirables des statines.
3. Identifier les patients chez qui un arrêt ou une diminution de la dose de la statine serait approprié.



Cas clinique 1/1

Dans le cadre de vos fonctions de pharmacien en GMF, les médecins de la clinique vous ont donné le mandat de réviser la pharmacothérapie de leurs patients âgés. Dans ce contexte, vous devez réévaluer la nécessité des traitements préventifs, notamment celui de la dyslipidémie.

Mme GC, 91 ans vit dans une résidence de soins intermédiaires (RI). Elle est suivie par le Dr LC, médecin du GMF. Elle est sous amlodipine 5 mg 1 fois par jour, valsartan 320 mg 1 fois par jour, hydrochlorothiazide 12,5 mg 1 fois par jour, atorvastatine 20 mg 1 fois par jour, AAS EC 80 mg 1 fois par jour, pantoprazole 40 mg 1 fois par jour, citalopram 10 mg 1 fois par jour, calcium 500 mg 1 fois par jour, vitamine D₃ 10 000 UI par semaine et acétaminophène 325 mg 2 co tid. Ses antécédents personnels sont les suivants : hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète de type 2 sous diète seule, maladie cardiovasculaire athérosclérotique (a subi deux pontages aortocoronariens en 2002), ostéoporose fracturaire et dépression.

En prévention primaire, l'évaluation du risque cardiovasculaire est nécessaire afin de déterminer si le traitement par statine doit être instauré ou s'il peut être cessé¹. Le score de Framingham est généralement l'outil utilisé pour estimer ce risque. Il n'est cependant pas validé chez les plus de 75 ans, car l'étude de cohorte ayant servi à son établissement étudiait des patients de 30 à 70 ans¹.

Qu'en est-il des patients de plus de 75 ans? Et plus spécifiquement des patients dits « fragiles » (traduction du terme « frail » utilisé dans la littérature médicale anglophone)? Il existe plusieurs modèles permettant de grader le niveau de fragilité du patient dont le « clinical frailty scale »³ (disponible à cette adresse : http://geriatricresearch.medicine.dal.ca/clinical_frailty_scale.htm, mais en anglais uniquement).

Les effets indésirables les plus connus des statines, à savoir les myopathies et les myalgies, se présentant comme de la douleur, de la faiblesse et des crampes musculaires⁴. L'âge avancé, l'appartenance au sexe féminin, un indice de masse corporelle faible et la présence de multiples pathologies sont liés à la fragilité et constituent aussi des facteurs de risque de développement d'effets indésirables musculaires liés aux statines. Pour le moment, on n'a démontré aucune association entre les statines et la survenue de troubles cognitifs, ainsi que le conclut une méta-analyse sur ce sujet publiée en 2013⁵.

Qu'est-ce que la déprescription ?

Le vieillissement est l'un des facteurs affectant la réponse aux médicaments et il doit être pris en considération lors de la détermination des dosages requis². La diminution

de la fonction rénale et de la capacité métabolique peut entraîner une réduction de la clairance du médicament, alors que la diminution des niveaux d'albumine peut favoriser l'augmentation de la fraction libre du médicament².

Certains médicaments peuvent causer plus de problèmes que de bénéfices, en particulier chez les populations vulnérables, les patients âgés ou ceux ayant de multiples problèmes de santé. L'optimisation de la médication et l'arrêt de certains traitements peuvent favoriser un meilleur état de santé, mais aussi éviter des cascades médicamenteuses ou des effets indésirables⁶. La déprescription consiste à réduire la dose ou à cesser un traitement qui pourrait ne plus être indiqué pour le patient⁷.

Les données probantes sur l'usage des statines chez le patient âgé

La plupart des études évaluant les bénéfices des statines en prévention primaire et secondaire excluent les patients âgés et fragiles. Les patients inclus dans ces études sont souvent plus jeunes – ils ont moins de 75 ans – et sont relativement plus en forme que la population générale du même âge⁴. La plupart des données proviennent d'analyses post-hoc de sous-groupe de patients âgés, de grandes études portant sur l'usage des statines en prévention primaire (JUPITER, ASCOT-LLA, HOPE-3, ALLHAT-LLT, etc.), secondaire (PROVE-IT, TIMI 22, 4S, etc.) ou les deux (HPS, PROSPER)².

L'étude PROSPER est particulière, car elle s'est concentrée spécifiquement sur la population de plus de 70 ans, excluant les personnes ayant un Mini-Mental State Score (MMSE) sous 24 – ce qui en limite la validité externe – et se concentrant sur les personnes âgées les plus en forme. Elle étudiait l'usage de la pravastatine 40 mg die chez 5804 sujets âgés de 65 à 82 ans au début de l'étude (moyenne de 75,3 ans) en prévention primaire chez des patients à haut risque (56 % des participants) et en prévention secondaire pendant une durée moyenne de 3,2 ans^{1,2,4}. Globalement, l'issue primaire, c'est-à-dire un composite de décès d'origine cardiaque, d'infarctus fatal et non fatal, et d'AVC non fatal, a été réduite de 15 % avec un NNT à 48². Il n'existe aucune étude randomisée ayant évalué l'usage des statines spécifiquement dans la population dite « fragile »⁴.

Les objectifs de traitement par une statine chez un patient fragile seraient de prévenir la survenue de nouvelles incapacités ou d'améliorer la qualité de vie⁴. Pour que les résultats d'une étude soient significatifs dans le cas d'une personne âgée fragile, elle devrait avoir comme issue l'infarctus du myocarde non fatal symptomatique ou l'AVC non fatal symptomatique menant à une incapacité. Puisque les études ne rapportent généralement pas les événements symptomatiques et les

S Patiente en RI. Patiente dépendante aux AVD, a besoin d'aide pour certains AVQ (s'habiller, se laver) et se déplace avec un déambulateur. Légère atteinte cognitive (présente de la confusion). Aucune plainte de myalgie, non fumeuse.

- O**
- Femme, 91 ans, HTA, DLP, DBII sous diète seule, MCAS : pontages aorto-coronariens x 2 (2002), atteinte cognitive légère (MMSE : 24/30 en mai 2018), ostéoporose fracturaire, dépression.
 - RX : amlodipine 5 mg die, valsartan 320 mg die, HCTZ 12,5 mg die, atorvastatine 20 mg die, AAS EC 80 mg die, pantoprazole 40 mg die, citalopram 10 mg die, carbonate de calcium 500 mg die, vitamine D₃ 10 000 UI/sem, acétaminophène 325 mg 2 co tid.
 - Derniers laboratoires au dossier DME (05/2017) :
 - Cholestérol total : 3,36 mmol/L, HDL : 1,58 mmol/L, LDL 1,27 mmol/L.
 - Créatinine sérique : 107 mmol/L DFG_e 39 mL/min/1,73 m². Poids absent au dossier.
 - Score de 6 ou 7 sur l'échelle de fragilité clinique (Clinical Frailty Scale), modérément fragile. Le risque de Framingham n'est pas calculé puisque peu fiable compte tenu de l'âge de la patiente. Estimation de l'espérance de vie à moins de cinq ans.

A Statine prescrite en prévention secondaire. L'espérance de vie de la patiente est limitée à moins de cinq ans (âge avancé, perte d'autonomie progressive, présence de comorbidités). Score de fragilité à 6-7. Les bénéfices des statines chez les patients de plus de 80 ans n'ont pas été clairement démontrés et sont donc très controversés. La patiente présente des facteurs de risque de myalgie et de myopathie. La décision finale pourra se prendre avec la patiente et sa famille.

P Discussion avec la patiente et sa famille, ainsi qu'avec le médecin, des risques/bénéfices de maintenir la statine.

- Une fois prise la décision de cesser la statine, rédiger la note au dossier.
- Contacter le pharmacien communautaire afin de l'aviser de la cessation de la statine.

événements silencieux séparément, les bénéfices sur la qualité de vie et sur les habilités fonctionnelles sont incertains⁴.

Les statines en prévention primaire

Les patients âgés ou très âgés qui n'ont jamais subi d'événement cardiovasculaire ne tireront probablement pas avantage des bénéfices des statines¹. Il est possible de croire que si un patient a atteint un âge avancé et qu'il n'a subi aucun événement cardiovasculaire, c'est qu'il est protégé par sa génétique et/ou ses saines habitudes de vie¹. Le bénéfice démontré des statines en prévention primaire pour cette population semble faible. En effet, une nouvelle analyse des données de l'étude SPRINT a démontré que, chez les patients de plus de 70 ans, le risque d'avoir une maladie cardiovasculaire

diminuait de 1,4 % (non statistiquement significatif) lorsqu'une statine était utilisée⁸. Également, l'étude PROSPER a démontré que le traitement par une statine ne réduisait pas significativement l'issue combinée de mort causée par maladie coronarienne et d'infarctus du myocarde non fatal dans le groupe prévention primaire⁴. Les bénéfices n'étaient pas non plus significatifs quant aux issues relatives aux AVC et ICT. Quant à elle, l'étude JUPITER, comprenant un nombre assez élevé de participants dans le sous-groupe personnes âgées (n = 5695; âge médian de 74 ans), a démontré un bénéfice statistiquement significatif en prévention de l'infarctus du myocarde et de l'AVC, mais avec un NNT respectif de 211 et 161 pour deux ans, ce qui est assez élevé⁴. Rappelons que l'étude JUPITER a été cessée prématurément, ce qui peut surévaluer les bénéfices du traitement.

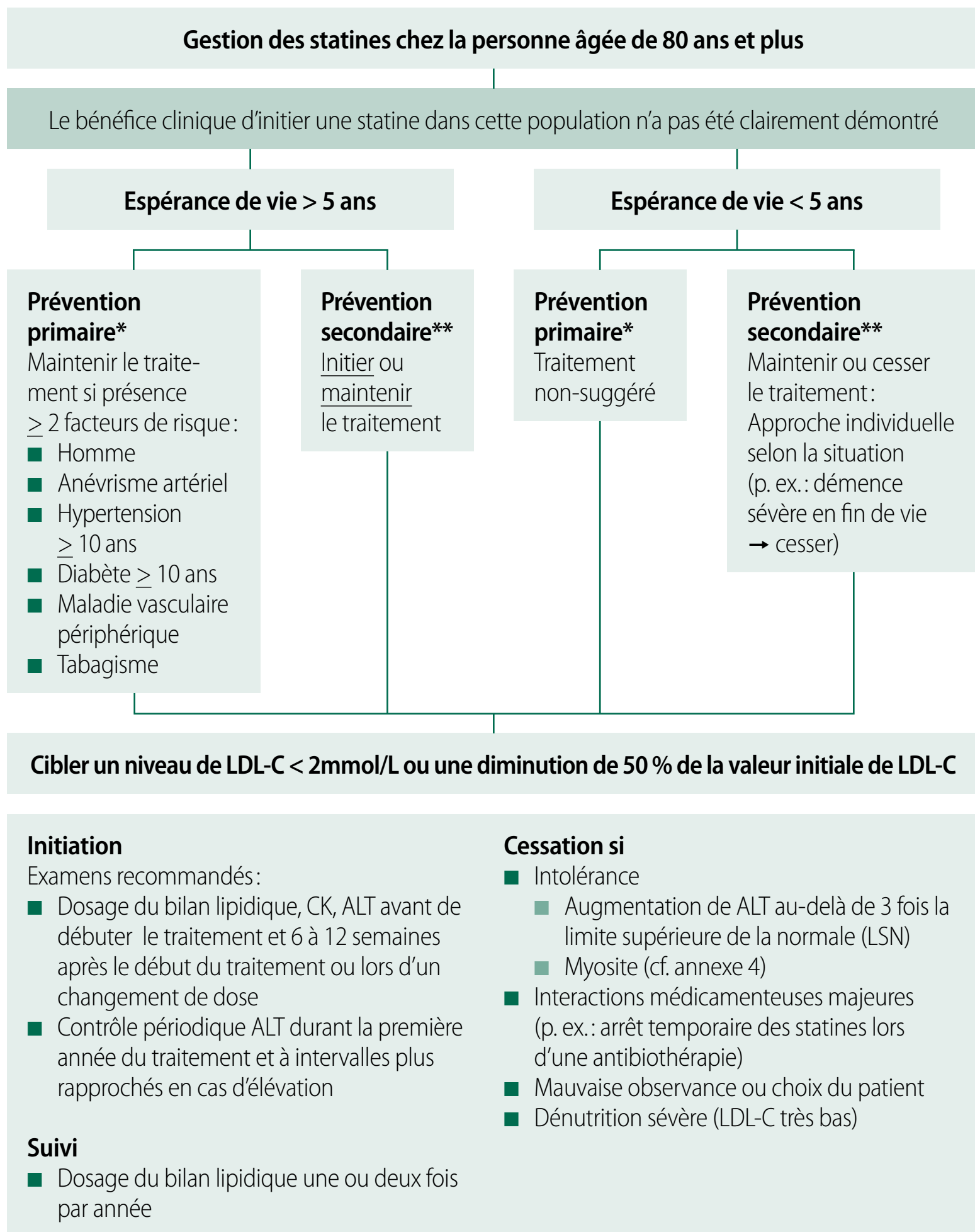
Chez les patients âgés vulnérables avec une espérance de vie limitée, un nouveau traitement par une statine pourrait ne pas être instauré, et le traitement en cours pourrait même être cessé, selon le jugement clinique, l'avis du patient et de sa famille. Chez les 65-80 ans, la décision peut être basée sur le niveau initial de LDL-C, la présence de maladie cardiovasculaire, de diabète, d'hypertension artérielle et de tabagisme¹. Chez la personne âgée de plus de 80 ans, le bénéfice clinique d'administrer une statine n'a pas clairement été démontré. Nous pouvons nous aider de l'arbre décisionnel de RUSHGQ¹ (**figure 1**), pour orienter notre décision. Les auteurs ne recommandent pas de traitement pour les patients dont l'espérance de vie est limitée à moins de cinq ans et ils suggèrent de le maintenir, selon la présence de facteurs de risque, lorsque celle-ci est de plus de cinq ans¹.

Les statines en prévention secondaire

En prévention secondaire, l'étude PROSPER a démontré une diminution du risque absolu de mort causée par maladie coronarienne et infarctus du myocarde non fatal de 4,1 % en trois ans dans le groupe prévention secondaire, comparativement au placebo. Toutefois, les résultats n'étaient pas significatifs par rapport aux AVC⁴. La méta-analyse d'Alfilalo et coll., dont les patients étaient âgés de 65 à 82 ans, a démontré qu'un NNT de 38 était nécessaire pour prévenir un infarctus du myocarde et de 58 pour prévenir un AVC⁴. Il est difficile de déterminer le nombre d'années nécessaires pour atteindre les bénéfices, puisque les études ne fournissent généralement pas d'analyse statistique avec différentes périodes de temps⁴. Puisque l'espérance de vie des patients fragiles est limitée, ils peuvent ne pas profiter des bénéfices démontrés dans les études à long terme. La décision varie en fonction des risques et des bénéfices, lesquels ont une grande variété interindividuelle⁴. Chez le groupe d'âge de 65-80 ans, on devrait tenir compte de la présence et de la gravité de la MCAS, de la



I Arbre décisionnel pour la gestion des statines¹



CK : créatine phosphokinase; ALT : alanine transaminase

* Prévention primaire : correction des facteurs de risque cardiovasculaire chez des personnes indemnes de pathologies (ce qui est rare chez la personne âgée).

** Prévention secondaire : correction des facteurs de risque cardiovasculaire chez des personnes ayant déjà présenté des complications de l'athérosclérose (MCAS, événement coronarien, AVC non embolique) afin de prévenir une récurrence.

présence de facteurs de risque comme le diabète, l'hypertension et le tabagisme. Chez les plus de 80 ans, les bénéfices cliniques de prendre une statine n'ont été démontrés dans aucune étude¹.

Selon l'algorithme de RUSHGQ¹ (**figure 1**), si l'espérance de vie du patient est limitée à cinq ans, le traitement peut être cessé ou maintenu selon le cas. En cas d'espérance de vie de plus de cinq ans, le traitement devrait être instauré ou maintenu¹. Si l'on envisage d'administrer une statine chez un patient âgé, il est préférable d'utiliser la plus faible dose possible, car ce type de patient a souvent plusieurs comorbidités pouvant affecter la pharmacocinétique².

Conclusion

Plusieurs facteurs peuvent influencer sur la décision d'administrer ou de maintenir une statine chez un patient âgé. Il faut tenir compte de l'indication (primaire vs secondaire), du niveau de fragilité et de l'espérance de vie. Il est important de prendre en compte les décisions du patient et de viser principalement à améliorer sa qualité de vie. Dans le cas où un traitement serait souhaité, les hautes doses ne sont pas recommandées chez les personnes âgées, car elles peuvent conduire à un plus haut risque d'effets indésirables. Mieux vaut viser la plus petite dose possible¹. ■

Références

Les références en gras indiquent au lecteur les références principales de l'article, telles que choisies par l'auteure.

1. **RUSHGQ [En ligne.] Montréal (QC) : Gestion des statines en UCDG – 2^e édition 2017 [Cité le 11 mai 2018.] Disponible : http://www.rushgq.org/module_tableau_bord/**
2. Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, Corsini A, Sahebkar A, Sirtori CR. Appropriateness of statin prescription in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2018; 50: 33-40.
3. Geriatric Medicine Research, Dalhousie University [En ligne.] Halifax Canada, 2007-2009 version 1.2. Clinical frailty scale [Cité le 11 mai 2018.] Disponible : http://geriatricresearch.medicine.dal.ca/clinical_frailty_scale.htm
4. **Mallery LH, Moorhouse P, McLean Veysey P, Allen M, Fleming I. Severely frail elderly patients do not need lipid-lowering drugs. *Cleve Clin J Med.* 2017; 84(2)131-42.**
5. Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et coll. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159(10): 688-97.
6. Deprescription.org [En ligne.]. Montreal (QC) : Baytek 2018 What is deprescribing [Cité le 11 mai 2018.] Disponible : <https://deprescribing.org/what-is-deprescribing/>
7. Réseau canadien de la déprescription [En ligne.]. Montreal (QC) Squarespace 2017 Qu'est-ce que la déprescription [Cité le 11 mai 2018] Disponible : <https://www.deprescribingnetwork.ca/deprescription>
8. Huesch, DM. Association of baseline statin use among older adults without clinical cardiovascular disease in the SPRINT trial. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(4) : 560-61.

1. Quel énoncé parmi les suivants est faux ?

- Le principe de déprescription consiste non seulement à cesser des médicaments inappropriés, mais également à en ajuster la dose afin d'améliorer l'état de santé et la qualité de vie du patient.
- Certains facteurs augmentent les risques de souffrir de myopathies causées par les statines : l'appartenance au sexe féminin, l'âge avancé, une faible stature, la fragilité et les comorbidités.
- Le niveau de fragilité et l'espérance de vie du patient doivent être considérés avant de décider d'administrer ou de maintenir une statine.
- Le score de Framingham est généralement l'outil de choix pour estimer le risque cardiovasculaire, mais il ne peut être utilisé chez une population âgée, car il n'est pas validé au-delà de 70 ans.

2. Concernant l'utilisation des statines en prévention primaire, laquelle des affirmations suivantes est fausse ?

- La plupart des études évaluant les bénéfices des statines excluent les patients âgés et fragiles.
- Chez la personne âgée de plus de 80 ans, le bénéfice clinique d'instaurer une statine n'a pas clairement été démontré.
- En cas d'espérance de vie limitée à cinq ans, le traitement par une statine est non recommandé.
- L'étude SPRINT a démontré une réduction significative de la survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients âgés recevant une statine, comparativement au groupe sous placebo.

3. Concernant l'utilisation des statines en prévention secondaire, laquelle des affirmations suivantes est fausse ?

- En cas d'espérance de vie de plus de cinq ans, le traitement par une statine devrait être instauré ou maintenu.
- Le but du traitement par une statine chez un patient fragile serait de prévenir la survenue de nouvelles incapacités ou d'améliorer la qualité de vie.
- Si l'on envisage d'instaurer une statine chez un patient âgé, il est préférable d'utiliser la plus faible dose possible.
- L'étude PROSPER a démontré une diminution significative du risque d'AVC.

Texte rédigé par **John Petrakos**, Pharm. D., Pharmacie J-F Martel, N. Desmarais & M. Tremblay inc., et **Nancy Desmarais**, B. Pharm., DESS en pharmacie communautaire, Pharmacie J-F Martel, N. Desmarais & M. Tremblay inc.

Texte révisé par Geneviève Tirman, pharmacienne, chargée d'enseignement, Faculté de pharmacie, Université Laval.

Les auteurs et la réviseuse scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 19 juin 2018.

Texte final remis le 21 juillet 2018.

Cette chronique sensibilise les pharmaciens à l'autotraitement et aux médicaments de vente libre. Elle vise à favoriser une meilleure compréhension des pathologies sujettes à l'automédication et optimiser la relation pharmacien-patient.

Responsables de cette chronique :

 **Nancy Desmarais, B. Pharm.**

 **Julie Martineau, B. Pharm.**

 **Alice Collin, B. Pharm., DESS, M. Sc.**

Les insectifuges

Avec la multiplication des avis sur les maladies transmissibles par les piqûres de moustiques (virus du Nil, Zika, dengue, malaria, chikungunya...), il est primordial pour le pharmacien de pouvoir conseiller ses patients sur ce sujet. Certains insectifuges peuvent aussi être utilisés pour se protéger des tiques responsables de la maladie de Lyme. Il existe cinq ingrédients autorisés au Canada pour utilisation comme insectifuges chez l'humain. Ces ingrédients sont : le *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET), l'icaridine, l'huile d'eucalyptus citronné et son équivalent synthétique (PMD), l'huile de soya ainsi que l'huile de citronnelle¹. Cet article traitera principalement de ces produits ainsi que des conseils relatifs à leur usage.

Objectifs d'apprentissage



1. Connaître les principales caractéristiques des insectifuges présents sur le marché.
2. Être en mesure de recommander le meilleur insectifuge selon les caractéristiques du patient.
3. Être apte à donner un conseil sur l'usage approprié des insectifuges.



Cas clinique 1/2

Geneviève, 34 ans, se présente à la pharmacie pour une consultation santé voyage. Elle part pour Cuba avec son conjoint ainsi que leurs deux enfants de deux et cinq ans. Après avoir évalué sa situation et prescrit un traitement en cas de diarrhée du voyageur, vous désirez aussi la conseiller sur le choix d'un insectifuge pour toute sa famille. Elle aimerait avoir un seul produit, car elle a déjà beaucoup de choses à apporter. Que pouvez-vous lui offrir ?

Protection mécanique

La protection mécanique doit être incluse dans le conseil à donner au patient afin de limiter les possibilités de piqûres d'insectes. Chez l'enfant de moins de six mois, elle demeure la seule protection possible contre les insectes, puisque les insectifuges n'ont pas été étudiés dans cette population². On recommande de couvrir le landau, la poussette ou le berceau de l'enfant d'un filet moustiquaire pour le protéger. Le port de vêtements longs et clairs, d'un chapeau et de souliers fermés demeure recommandé. Les extrémités (manche, jambe de pantalon) devraient être ajustées afin de limiter la possibilité pour les insectes d'y pénétrer. L'utilisation d'une moustiquaire en bon état pour les portes et les fenêtres des maisons, des chalets et de la tente est aussi primordiale. Les moustiques sont surtout actifs au lever et au coucher du soleil. Si possible, éviter les sorties durant ces périodes. Si la région visitée est une région où les tiques sont présentes, il est recommandé d'inspecter la peau chaque jour, incluant le cou, la tête et l'arrière des oreilles, afin de repérer et de retirer les tiques. Le fait de retirer les tiques rapidement diminue grandement le risque de contracter la maladie de Lyme². Les tiques sont présentes surtout dans les régions boisées et dans les herbes hautes. L'utilisation d'un filet imprégné de perméthrine, insecticide très efficace pouvant être appliqué sur les tissus, peut être à considérer; on l'installera au-dessus du lit pour une protection durant la nuit^{2,4}.

DEET

L'insectifuge le plus utilisé est le DEET. Aussi connue sous le nom de « *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide », cette molécule est l'un des chasse-moustiques les plus efficaces présents sur le marché. Le DEET offre une protection non seulement contre les piqûres de moustiques, mais aussi contre les piqûres de tiques³. La concentration maximale de cet ingrédient actif dans les produits disponibles au Canada pour une application topique est de 30 %¹. Par ailleurs, l'efficacité contre les piqûres de tiques est absente à des concentrations de 10 % et moins².

La concentration de DEET à privilégier ainsi que la fréquence d'application quotidienne se déterminent en fonction de l'âge du patient¹. Tout d'abord, chez les

I

Comparaison des différents insectifuges disponibles au Canada^{1,2,3,4}

Insectifuge	Moustiques ou tiques	Durée de protection	Fréquence d'application quotidienne (selon le groupe d'âge)
DEET 10 % ou moins p. ex.: Watkins Great Outdoors Défense familiale ^{MD} (10 %); OFF! Protection familiale chasse-moustiques famille ^{MD} (7 %); OFF! Protection familiale chasse-moustiques destiné aux enfants ^{MD} (5 %) Liste non exhaustive	Moustiques	3 heures ou moins	6 mois à 2 ans : Maximum 1 fois par jour 2 à 12 ans : Maximum 3 fois par jour Contre-indiqué chez les moins de 6 mois
DEET 30 % ou moins p. ex.: OFF! Protection familiale – lisse et sec ^{MD} + OFF! Active ^{MD} (15 %); Muskol ^{MD} en aérosol (23,5 %); OFF! Régions sauvages ^{MD} (25 %); OFF! Régions sauvages pour sportifs ^{MD} + Watkins Great Outdoors lotion ^{MD} + Muskol ^{MD} en lotion (30 %) Liste non exhaustive	Moustiques et tiques	6 à 8 heures	12 ans et plus : Maximum 4 fois par jour (toutes les 6 heures) Femmes enceintes ou qui allaitent : Maximum 2 fois par jour Contre-indiqué chez les moins de 12 ans
Icaridine 10 % p. ex.: Insectifuge à vaporiser – Avon Skin So Soft Bug Guard Plus Icaridine ^{MD} (10 %) Liste non exhaustive	Moustiques et tiques	3 à 5 heures	6 mois et plus (incluant adultes): efficace et sécuritaire (aucune recommandation particulière sur la fréquence maximale d'application quotidienne) Femmes enceintes ou qui allaitent : Maximum 2 fois par jour Contre-indiqué chez les moins de 6 mois
Icaridine 20 % p. ex.: Antimoustiques Piactive ^{MD} de Mosquito Shield (20 %) Liste non exhaustive	Moustiques et tiques	7 à 10 heures	6 mois et plus (incluant adultes): efficace et sécuritaire (aucune recommandation particulière sur la fréquence maximale d'application quotidienne) Femmes enceintes ou qui allaitent : Maximum 2 fois par jour Contre-indiqué chez les moins de 6 mois
Huile d'eucalyptus citronné ou PMD 10 % ou moins p. ex.: OFF! Protection familiale botanique lotion chasse-moustiques ^{MD} Liste non exhaustive	Moustiques	2 heures ou moins (moustiques) 5 heures ou moins (mouches noires)	Plus de 3 ans (incluant adultes): Maximum 2 fois par jour Contre-indiqué chez les 3 ans et moins et chez les femmes enceintes et qui allaitent
Huile de soya 2 % p. ex.: Bite Blocker ^{MD} Liste non exhaustive	Moustiques	3,5 heures ou moins (moustiques) 8 heures ou moins (mouches noires)	6 mois et plus (incluant adultes): Plusieurs fois par jour (sans limite particulière) Contre-indiqué chez les moins de 6 mois
Huile de citronnelle p. ex.: Druide ^{MD} ; Druide Ecotrail ^{MD} ; Essencia ^{MD} (Homeocan) Liste non exhaustive	Moustiques	30 minutes à 2 heures	Plus de 3 ans (incluant adultes): suivre les recommandations de l'étiquette du produit pour la fréquence d'application quotidienne Contre-indiqué chez les 3 ans et moins et chez les femmes enceintes ou qui allaitent

II Principaux conseils sur l'utilisation des insectifuges^{2,3,4,5}

- Appliquer l'insectifuge sur la peau exposée seulement. Réappliquer seulement si l'exposition aux moustiques et aux tiques se poursuit, et si la période d'efficacité est terminée.
- Utiliser les chasse-moustiques dans un endroit bien aéré seulement.
- Appliquer par un adulte l'insectifuge aux enfants et éviter d'en appliquer sur les mains.
- Ne pas utiliser l'aérosol directement pour appliquer l'insectifuge sur le visage et éviter les yeux.
- Ne pas appliquer le produit sur une peau lésée ou brûlée.
- Utiliser une crème solaire et un insectifuge séparément. Appliquer la crème solaire au moins 20 minutes avant le chasse-moustiques.
- Se laver les mains après l'application.
- Porter des vêtements longs de couleur claire, serrés aux chevilles et aux poignets. Rentrer le chandail à l'intérieur des pantalons et porter un chapeau. Porter des chaussures fermées au lieu de sandales.
- Pour les enfants de moins de six mois, utiliser un filet protecteur et ne pas appliquer d'insectifuge.
- Lorsque la période d'exposition aux moustiques et aux tiques est terminée, laver la peau avec de l'eau et du savon pour retirer l'insectifuge.

adultes et les enfants de plus de 12 ans, une concentration jusqu'à 30 % peut être utilisée avec possibilité de réappliquer l'insectifuge toutes les six heures au besoin (maximum quatre fois par jour). Exceptionnellement, les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas appliquer ce produit plus que deux fois par jour. Ensuite, chez les enfants de 2 à 12 ans, une concentration jusqu'à 10 % peut être utilisée pour un maximum de trois applications par jour.

Enfin, chez les enfants de six mois à deux ans, une concentration jusqu'à 10 % peut être appliquée une fois par jour au maximum. Par contre, chez les bébés de moins de six mois, aucun chasse-moustiques chimique n'est indiqué et les mesures non pharmacologiques sont à prioriser^{1,3}. Certaines sources suggèrent tout de même l'utilisation de DEET jusqu'à 10 % chez les enfants de moins de six mois, s'ils visitent une région où des maladies transmises par les moustiques sont endémiques et que les mesures physiques sont difficiles à appliquer tout au long de l'exposition⁴. Le lecteur trouvera au **tableau I** les principales caractéristiques des insectifuges. D'ailleurs, la durée de protection contre les piqûres et les morsures d'insectes est déterminée par la concentration de l'insectifuge. Les produits à base de DEET de 10 % ou moins permettent une protection maximale d'environ trois heures, tandis que les produits de 30 % ou moins permettent une protection maximale d'environ six à huit heures.

Généralement, la durée de protection contre les tiques est moins longue que celle contre les moustiques^{3,4}. Il est important de rappeler au patient de nettoyer la peau avec de l'eau et du savon au moins une fois par jour lorsque l'exposition aux moustiques est terminée, afin de diminuer les risques de toxicité. Le lecteur peut se référer au **tableau II** pour les principaux conseils d'utilisation des insectifuges. Outre la sensation collante lors de l'application et l'odeur du produit qui peut être inconfortable, les principaux effets indésirables du DEET sont la dermatite de contact et l'irritation oculaire^{4,5}. Toutefois, bien que très rare, l'effet indésirable que l'on craint le plus est l'encéphalopathie toxique. Il a surtout été rapporté lors d'une utilisation excessive ou prolongée, ou d'une ingestion, mais certains cas sont survenus lors d'une utilisation normale. Globalement, très peu de cas ont été rapportés dans la littérature médicale par rapport au nombre d'expositions annuelles. De plus, le bénéfice qu'apporte la protection contre les piqûres d'insectes est supérieur aux risques, ce qui amène les scientifiques à conclure que le DEET demeure un choix sécuritaire⁶. Enfin, il est à noter que le DEET peut endommager certains tissus⁴.

Icaridine

L'icaridine, aussi appelée « picaridine » ou « KBR 3023 », est un autre chasse-moustiques de première intention ayant une efficacité similaire au DEET dans le cas de piqûres de moustiques³. Par contre, la protection contre les tiques serait de plus courte durée qu'avec le DEET, selon une étude⁷. En effet, la protection serait comparable à celle du DEET durant la première heure, mais elle déclinerait par la suite⁷. Étant donné les inquiétudes soulevées par rapport à l'encéphalopathie toxique et à l'utilisation de DEET, certains patients préfèrent l'icaridine, même s'il n'a pas démontré un profil d'innocuité favorable par rapport au DEET². De plus, le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages de l'Agence de la santé publique du Canada recommande maintenant l'utilisation de l'icaridine comme insectifuge de première intention chez les enfants de 6 mois à 12 ans plutôt que le DEET². L'icaridine a l'avantage d'offrir une protection plus longue que le DEET de faible concentration (p. ex., le DEET 10 %)⁴. Les données actuelles, bien que peu nombreuses, indiquent que l'icaridine est une solution de rechange au DEET en présence d'urticaire à ce dernier⁸. Globalement, l'icaridine présente un très bon profil d'innocuité et ne semble pas causer d'irritation cutanée⁵. De plus, contrairement au DEET, l'icaridine n'endommage pas les vêtements ni le plastique⁴.

Au Québec, les insectifuges à base de picaridine existent en deux concentrations : 10 % et 20 %. Ces concentrations permettent une durée de protection contre les insectes d'environ 3 à 5 heures et 7 à 10 heures respectivement^{3,4}. Contrairement aux produits à



Cas clinique 2/2

Le DEET et l'icaridine sont les chasse-moustiques de choix pour la protection contre les moustiques. Comme Geneviève veut apporter un seul produit pour les adultes et les enfants, l'icaridine est le meilleur choix, car le produit à 20 % peut être utilisé pour tous les membres de la famille. Vous lui remettez donc ce produit et vous lui prodiguez les conseils d'usage sur son utilisation.

base de DEET, la durée de protection des produits à base d'icaridine contre les tiques est plus longue que celle contre les moustiques⁴. Les deux concentrations d'icaridine sont efficaces et sécuritaires pour tous les âges, sauf chez les bébés de moins de six mois, tel que mentionné précédemment³. Par contre, certaines sources suggèrent tout de même l'utilisation de l'icaridine jusqu'à 10 % chez les enfants de moins de six mois, s'ils visitent une région où des maladies transmises par les moustiques sont endémiques et si les mesures physiques s'avèrent difficiles à appliquer tout au long de l'exposition⁴. Aucune recommandation particulière concernant la fréquence maximale d'application quotidienne de l'icaridine n'a été établie, sauf chez les femmes enceintes ou qui allaitent où le nombre maximal d'applications est de deux fois par jour³.

Autres

Il existe aussi d'autres produits ayant des propriétés insectifuges et disponibles au Canada. Ce sont les biopesticides qui contiennent les ingrédients actifs suivants : huile d'eucalyptus citronné et son dérivé synthétique, *p*-menthane-3,8-diol (PMD), huile de soya et huile de citronnelle^{1,2}. Les biopesticides offrent une protection contre les piqûres de moustiques. Par contre, l'efficacité contre les piqûres de tiques est absente pour certains produits ou non démontrée pour d'autres^{1,2}.

Tout d'abord, les insectifuges à base d'huile d'eucalyptus citronné ou de PMD sont disponibles au Canada à des concentrations de 10 % ou moins². À ces concentrations, la durée maximale de protection contre les piqûres est de moins de deux heures contre les moustiques et de moins de cinq heures contre les mouches noires^{1,2}. Ces produits sont à proscrire chez les enfants de moins de trois ans ainsi que chez les femmes enceintes ou qui allaitent, mais ils peuvent être utilisés chez les autres personnes pour un maximum de deux applications par jour³.

De plus, les chasse-moustiques à base d'huile de soya sont disponibles au Canada à une concentration de 2 %. Ces produits offrent une protection de courte durée contre les piqûres de moustiques (3,5 heures) et contre les piqûres de mouches noires (durée maximale de huit heures)^{1,2}. Les insectifuges à base d'huile de soya peuvent être utilisés par les personnes de tous les âges, sauf les bébés de moins de six mois, tel

que mentionné précédemment, et ils peuvent être appliqués plusieurs fois par jour, sans limite particulière^{1,2}. Il est à noter que l'huile de soya n'est pas efficace contre les piqûres de tiques.

Enfin, les produits à base d'huile de citronnelle ne sont pas à privilégier pour une protection contre les piqûres de moustiques étant donné leur très courte durée de protection (30 minutes à 2 heures)^{1,2}. L'utilisation de ces insectifuges doit être évitée chez les enfants de trois ans et moins, les femmes enceintes et les femmes qui allaitent³. Ces produits ne protègent pas contre les tiques.

Bien que les biopesticides soient perçus comme naturels, ils peuvent aussi être à l'origine de dermatite de contact et d'irritation oculaire². Ils sont généralement recommandés en deuxième intention après le DEET ou l'icaridine. Si l'on opte malgré tout pour les biopesticides, le PMD est considéré comme le premier choix².

Autres produits

La croyance populaire veut que la vitamine B1 soit efficace dans la prévention des piqûres de moustiques. Toutefois, les quelques études menées sur le sujet n'ont pas réussi à démontrer son efficacité⁹.

On retrouve d'autres produits sur le marché, comme des produits électroniques produisant des ultrasons, des dispositifs d'électrocution ou des bracelets et colliers imprégnés d'insectifuge. Ceux-ci ne sont pas recommandés, car l'efficacité est faible et la durée d'action est courte¹.

Conclusion

Une protection efficace contre les piqûres de moustiques et de tiques, qu'elle soit mécanique ou chimique, est primordiale afin de prévenir la transmission de plusieurs maladies. Le pharmacien joue un rôle important dans la sélection d'un produit pour un patient en fonction de ses caractéristiques ainsi que lors de la remise des conseils au patient. ■

Références

Les références en gras indiquent au lecteur les références principales de l'article, telles que choisies par les auteurs.

1. **Gouvernement du Canada. Santé. [En ligne.] Canada. Insectifuges [Modifié le 22 juillet 2016; cité le 27 mai 2018.] Disponible: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sujet-pesticides/insectifuges.html>**
2. **Onyett H. Preventing mosquito and tick bites: A Canadian Update. *Pediatr Child Health*. 19 (6); 2014: 326-28.**

3. Québec. Portail santé mieux-être [En ligne]. Québec : Gouvernement du Québec; 2018. *Se protéger des piqûres de moustiques et de tiques* [Modifié le 23 février 2018; cité le 27 mai 2018.] [Environ 10 écrans.] Disponible : <http://sante.gouv.qc.ca/conseils-et-prevention/se-protger-des-piqures-de-moustiques/#conseils-d-utilisation-d-un-chasse-moustiques>
4. Cupp M, O'Mara NB. PL Detail-Document, Comparison of Insect Repellents. Pharmacist's Letter/ Prescriber's Letter. April 2016; 1-4.
5. Breisch N.L, Prevention of arthropod and insect bites: Repellents and other measures [En ligne.] Up to date. Mai 2018. [Cité le 10 juin 2018.] Disponible : https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-arthropod-and-insect-bites-repellents-and-other-measures?search=picaridine&source=search_result&selectedTitle=1~1&usage_type=default&display_rank=1
6. Chen-Hussey V, Behrens R and Logan JG. Assessment of methods used to determine the safety of the topical insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *Parasites & Vectors*; 2014, 7:173.
7. Pretorius AM, Jensenius M, Clarke F, Ringertz SH. Repellent efficacy of DEET and KBR 3023 against *Amblyomma hebraeum* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol*. 2003; 40:245.
8. Shutty B, Swender D, Chernin L, Tcheurekdjian H, Hostoffer R. Insect repellents and contact urticaria: Differential response to DEET and picaridin. *Cutis* [En ligne.] 2013 Juin [Cité le 27 mai 2018.]; 91(6): 280-2. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23837149>
9. Ives AR, Paskewitz SM, et coll. Testing vitamin B as a home remedy against mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc*. 2005; 21(2): 213-7.

4. À propos du DEET, lequel des énoncés suivants est vrai ?

- Le DEET 30 % peut être utilisé autant chez l'adulte que chez l'enfant.
- Le DEET est inefficace contre les tiques.
- L'encéphalopathie toxique est un effet indésirable fréquent.
- La durée d'action du DEET dépend de sa concentration.

5. À propos de l'icaridine, lequel des énoncés suivants est faux ?

- La concentration de 20 % peut être appliquée autant chez l'adulte que chez l'enfant.
- L'icaridine 10 % offre une protection de 3 à 5 heures contre les moustiques.
- L'icaridine protège contre les tiques seulement.
- L'icaridine est un chasse-moustiques de première intention.

6. Concernant l'utilisation des chasse-moustiques, lequel des énoncés suivants est faux ?

- Ils ne sont pas recommandés avant l'âge de six mois.
- Il est clairement démontré que la vitamine B1 est efficace pour repousser les moustiques.
- Les insectifuges naturels, comme l'huile de citronnelle, ne sont pas conseillés chez les enfants de moins de trois ans.
- Les biopesticides peuvent causer des dermatites de contact.

7. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- L'utilisation d'une crème solaire combinée à un insectifuge n'est pas recommandée.
- L'utilisation du DEET à 7,5 % chez un enfant de trois ans est appropriée.
- Il est recommandé d'appliquer généreusement du chasse-moustiques sur tout le corps.
- L'icaridine et le DEET ont une efficacité similaire pour protéger contre les moustiques.

Des gens de **chez nous**
au service des gens

d'ICI
DEPUIS 1955



Ensemble vers de NOUVEAUX HORIZONS

Pro Doc est la plus ancienne entreprise de médicaments génériques au Québec et n'a cessé de progresser depuis 1955, ce dont nous sommes particulièrement fiers. Elle y est également la marque de médicaments la plus vendue depuis les six dernières années et ceci n'aurait pu se concrétiser sans le support inconditionnel de nos fidèles clients.

Notre industrie fait face à des défis importants : des exigences réglementaires accrues, des baisses de prix et un contexte de plus en plus propice à des enjeux d'approvisionnement, pour ne nommer que ceux-ci.

C'est pourquoi nous croyons que de travailler tous ensemble nous permettra d'assurer un avenir prometteur à nos entreprises respectives, tout en continuant de vous donner le meilleur service de l'industrie!

100%
avec VOUS

Pro Doc

Texte rédigé par **Marie Auclair**, B. Pharm., M. Sc., BCPP, CISSS de l'Outaouais,
et **Dre Miryem Elalami**, M. D., FRCPC, CISSS de l'Outaouais

Révision : Philippe Vincent, B. Pharm., M. Sc., BCPP, Institut universitaire en santé mentale
de Montréal

Les auteures et le réviseur ne déclarent aucun conflits d'intérêts liés à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 15 juin 2018.

Texte final remis le 17 juin 2018.

Bien connue comme le « cœur » de *Québec Pharmacie*, cette chronique offre l'occasion
de faire une mise à jour des connaissances en physiopathologie, en pharmacologie
et en pharmacothérapie sur une grande variété de pathologies et de traitements.

Responsables de cette chronique :

 **Caroline Morin, B. Pharm., M. Sc.**

 **Delphine Rochefort, Pharm. D., MBA**

 **Thi Thanh Yen Nguyen, B. Pharm., DESS**

Traitement du TDAH chez l'enfant

Introduction

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) était connu
dès le 19^e siècle. Il a évolué depuis les premières descriptions faites par H. Hoffman en
Allemagne en 1845 et par Bourneville en France en 1897 jusqu'à la description du
syndrome hyperkinétique dans le *DSM II* de 1974. Jusque-là, l'hyperkinésie demeurait
le critère diagnostique majeur. Le trouble attentionnel est devenu le pilier du
syndrome TDAH à la fin des années 1970 sous l'influence de Virginia Douglas. C'est
en 2013 que le *DSM-5* classe désormais le TDAH parmi les troubles neuro-
développementaux. Le présent article fait la revue des données de littérature sur le
TDAH ainsi que des lignes directrices canadiennes, de façon à permettre aux

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Décrire la prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant.
2. Distinguer les différentes options pharmacologiques dans le traitement du TDAH.
3. Connaître et gérer les effets indésirables usuels des médicaments couramment utilisés dans le traitement du TDAH.



Cas clinique 1/3

Samuel est un garçon intelligent de 10 ans, qui vit chez sa mère, Mme B, car ses parents sont divorcés depuis deux ans. Son père n'est pas vraiment impliqué dans sa vie et sa mère, avocate, travaille beaucoup. Il a reçu un diagnostic de TDAH il y a un an. Le médecin a fait une histoire médicale complète, il a vu les bulletins du garçon et il l'a adressé à une neuropsychologue dans le privé pour évaluer la présence de troubles d'apprentissage. À la suite du diagnostic de TDAH, Mme B a tenté de mieux organiser son fils et a consulté une psychologue à quelques reprises pour l'aider à organiser la routine à la maison et dans sa façon d'intervenir auprès de Samuel. Depuis un an, Mme B travaille avec son médecin de famille pour aider Samuel dans ses difficultés à l'école et à la maison. Malgré cela, il présente toujours les symptômes classiques d'un TDAH, soit l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Elle se présente aujourd'hui à la pharmacie avec une ordonnance pour du méthylphénidate courte action 5 mg BID et hésite à faire exécuter l'ordonnance. Elle se demande si elle devrait encore attendre avant de débiter la médication.

pharmaciens d'offrir une prise en charge et des conseils adaptés et individualisés aux patients souffrant de TDAH et à leurs parents.

Prévalence

La prévalence mondiale du TDAH est estimée à 5 %. Cependant, il existe des différences entre les pays. Ainsi, au Canada, on évoque que 5 à 8 % des enfants d'âge préscolaire en seraient atteints, ce qui en fait le trouble le plus fréquent dans cette tranche d'âge. Selon la Haute Autorité en Santé de France, seulement 2 % des enfants présenteraient un TDAH tandis qu'aux États-Unis, jusqu'à 10 % des enfants en souffriraient¹. Il n'y a pas que dans la prévalence qu'il existe des différences internationales. Le **tableau 1** résume quelques-unes des différences dans la prise en charge du TDAH en fonction du pays. Le TDAH semble sous-diagnostiqué dans la population féminine, mais demeurerait plus prévalent chez les garçons²⁻⁵.

Facteurs de risque

Comparativement à la population générale, certains groupes sont plus à risque de développer un TDAH. Les enfants nés prématurés, ceux souffrant d'un trouble neurodéveloppemental (trouble du spectre de l'autisme, handicap intellectuel, trouble des apprentissages), les personnes présentant un passé d'abus de substance ou celles ayant présenté des lésions cérébrales en sont quelques exemples. Les données de la littérature indiquent que le TDAH semble sous-diagnostiqué dans la population féminine.

I Différences de prise en charge du TDAH en fonction des pays^{6,7}

	Amérique du Nord	France	Royaume-Uni	Espagne
Professionnel établissant le diagnostic	Médecins de première ligne	Médecins spécialistes	Médecins spécialistes	Professionnels spécialisés
Prescription médicamenteuse initiale	Médecin qui a établi le diagnostic			
Renouvellements	Tout médecin			
Recommandations	Traitements pharmacologiques spécifiques du TDAH ou intervention comportementale en première intention	Traitement pharmacologique en deuxième intention	Traitements pharmacologiques spécifiques du TDAH ou intervention comportementale en première intention. C'est au patient de faire le choix de son traitement	Traitements pharmacologiques spécifiques du TDAH ou intervention comportementale en première intention (TDAH léger : traitement non pharmacologique en première intention)
Médicaments spécifiques pour le TDAH	Pas de médicaments privilégiés parmi ceux approuvés (psychostimulants ou non psychostimulants)	Méthylphénidate	Pas de médicaments privilégiés parmi ceux approuvés (psychostimulants ou non psychostimulants)	Méthylphénidate Atomoxétine
Recommandations chez les enfants de moins de 6 ans	Enfants de 4 et 5 ans uniquement Méthylphénidate en deuxième intention si échec des thérapies comportementales	Non pris en compte	Enfants de moins de 5 ans. Méthylphénidate en deuxième intention si échec des thérapies comportementales. Si échec du méthylphénidate et de la lisdexamfétamine. Si non toléré prescription possible d'atomoxétine ou de guanfacine.	Non pris en compte

Critères diagnostiques selon le *DSM-5*

Au moins six symptômes depuis plus de six mois à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant et qui a des effets négatifs directs sur les activités sociales, académiques ou professionnelles.

Inattention :

- a. Ne parvient pas à faire attention au détail ou fait des fautes d'inattention dans les devoirs scolaires, le travail ou autres activités
- b. Difficulté à maintenir son attention sur des tâches ou dans les jeux
- c. Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement
- d. Ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques
- e. A souvent du mal à organiser ses travaux et ses activités
- f. Évite souvent, a en aversion, ou est réticent à s'engager dans des tâches qui nécessitent un effort mental soutenu
- g. Perd souvent les objets nécessaires à son travail scolaire ou à ses activités
- h. Est souvent facilement distrait par des stimuli externes
- i. Oublis fréquents dans la vie quotidienne

Hyperactivité-impulsivité :

- a. Remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège
- b. Quitte souvent son siège dans les situations où il est censé rester assis
- c. Souvent, court ou grimpe partout dans des situations où cela est inapproprié
- d. Souvent incapable de se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir
- e. Souvent « sur la brèche », agissant comme s'il était « monté sur ressorts »
- f. Souvent, parle trop
- g. Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée
- h. A souvent du mal à attendre son tour
- i. Interrompt souvent les autres ou s'immisce dans les conversations

Étiologie

La cause du TDAH est encore inconnue. Cependant, de nombreuses études privilégient les hypothèses d'origines génétique et neurobiologique. Dans 75 % des cas, le TDAH serait d'origine génétique^{8,9}. Les différentes hypothèses concernant les 25 % restants seraient la prématurité, la consommation de tabac et d'alcool pendant la grossesse ou encore la pollution, les solvants des produits ménagers et les pesticides présents dans l'alimentation et ingérés par la mère au cours de la grossesse¹⁰.

Dans le TDAH, plusieurs déficits cognitifs, principalement reliés aux fonctions exécutives, ont pu être identifiés. Ces déficits exécutifs ont été mis en relation avec les difficultés de ces jeunes à autoréguler leur comportement.

Deux modèles théoriques expliquent la psychopathologie du TDAH. Dans le modèle développé par Posner, les difficultés des jeunes seraient en lien avec des difficultés attentionnelles. Les atteintes du lobe frontal droit et du lobe pariétal postérieur du cerveau expliqueraient la difficulté à maintenir l'attention sur un objectif, à maintenir un effort soutenu et à terminer une tâche entamée. Dans le

III

Diagnostic différentiel du déficit de l'attention/hyperactivité¹⁵

Diagnostic pouvant évoquer faussement un TDAH	Symptômes communs	Contrairement au TDAH
Enfants très actifs, mais au comportement considéré comme normal	Symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité	Correspondent au niveau de développement
Environnement insuffisamment stimulant	Symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité	Entraînent une inattention liée à l'ennui
Trouble oppositionnel avec provocation	Peut être caractérisé par une résistance à l'accomplissement des tâches scolaires ou d'autres travaux en raison du refus de se soumettre aux exigences des autres	Est accompagné par une attitude négative, hostile et provocatrice. Dans le TDAH, l'aversion contre l'école et les tâches mentalement exigeantes est due à des difficultés à maintenir un effort mental, à l'oubli des instructions et à l'impulsivité
Trouble explosif intermittent	Niveau élevé de comportement impulsif	Il existe des épisodes d'agressivité graves envers les autres. D'autre part, ce trouble est rare durant l'enfance
Trouble spécifique des apprentissages	Comportement inattentif	Cause de la frustration, du manque d'intérêt ou de la limitation des capacités, mais, contrairement au TDAH, pas invalidante en dehors du contexte scolaire
Handicap intellectuel	Symptômes d'inattention, d'impulsivité et d'hyperactivité	Surtout si enfants placés dans des cadres scolaires inadaptés à leurs capacités intellectuelles. Les personnes ayant un handicap intellectuel ne présentent pas les symptômes du TDAH durant la réalisation des tâches non scolaires
Trouble du spectre de l'autisme	Dysfonctionnement social	Retrait et isolement social dus à la déficience de la communication sociale, ainsi qu'à des explosions de colère provoquées par l'incapacité de tolérer des changements dans le cours attendu des événements. Dans le TDAH, le dysfonctionnement social et le rejet par les pairs sont liés à des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et le mauvais comportement. La colère dans le TDAH est liée à l'impulsivité ou au mauvais contrôle de soi
Trouble anxieux	Symptômes d'inattention dus à la peur, à des soucis et à des ruminations	L'inattention est causée par un attrait pour des stimuli extérieurs, des nouvelles activités, des pensées à propos d'activités agréables
Symptômes de TDAH induits par un médicament (par ex., médicaments ayant comme effets indésirables la bougeotte, l'anxiété, la somnolence, la désinhibition...)	Symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité	Symptômes s'amendent quand le médicament est cessé
Trouble des conduites	Niveau élevé de comportement impulsif	Il existe aussi des comportements antisociaux

IV Comorbidités avec le TDAH, leur fréquence et recommandations de la CADDRA pour la prise en charge^{15,19}

Trouble associé au TDAH	Fréquence	Impact sur la prise en charge
Trouble de l'opposition avec provocation	Plus de 31 % des cas	Approche multimodale. Prioriser la prise en charge du TDAH. Prendre en charge le trouble de l'opposition dans un second temps (soutien des parents, développement des habiletés parentales, prise en charge psycho-éducative, plan comportemental, etc.).
Trouble des apprentissages	Plus de 31 % des cas	Aménagement scolaire. Stratégies de traitements soutenus, concernant les deux troubles et appliqués à l'école et à la maison.
Anxiété	De 11 à 30 % des cas	Traiter dans un premier temps la pathologie la plus handicapante. Les traitements psychostimulants peuvent augmenter l'anxiété lorsqu'ils sont débutés ou augmentés. Débuter à très faible dose et titrer très progressivement. Si l'anxiété est trop importante, il est recommandé de diminuer le dosage du psychostimulant ou de cesser la médication le temps que l'anxiété soit prise en charge. L'atomoxétine pourrait être une option intéressante.
Tics et syndrome de Gilles de la Tourette	De 11 à 30 % des cas	La prise en charge du syndrome de Gilles de la Tourette est principalement basée sur l'éducation du jeune et de sa famille ainsi que sur une intervention en milieu scolaire. Elle peut être associée à un traitement pharmacologique et psychologique. La guanfacine et la clonidine semblent intéressantes dans le traitement des tics et du TDAH. L'atomoxétine pourrait également être utilisée chez les jeunes ayant présenté une exacerbation des tics sous psychostimulant.
Trouble des conduites	De 11 à 30 % des cas	Traitement multimodal. Prioriser le trouble le plus invalidant.
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	De 11 à 30 % des cas	Le traitement du TDAH chez les patients atteints de TSA peut être très efficace et aider le fonctionnement global. Cependant, bien que les psychostimulants aient une certaine efficacité, celle-ci est moindre que dans les groupes ne présentant pas de TSA. D'autre part, les jeunes ayant un TSA ont davantage d'effets indésirables. La rispéridone et l'aripiprazole peuvent être envisagés et semblent efficaces, mais les effets indésirables sont plus problématiques que ceux des psychostimulants.
Trouble obsessionnel-compulsif	Moins de 10 % des cas	Prise en charge simultanée. Pas d'aggravation des symptômes de TOC par un traitement psychostimulant.
Dépression	Moins de 10 % des cas	Traiter en premier lieu la pathologie la plus invalidante. Le bupropion pourrait être une option intéressante pouvant prendre en charge la double problématique. Il est parfois nécessaire d'associer un antidépresseur (ISRS) et un psychostimulant. Cependant, en cas d'aggravation de la dépression ou de risque de passage à l'acte suicidaire, il est recommandé d'adresser à un spécialiste.
Troubles de l'usage des substances (abus, dépendance)	Moins de 10 % des cas	Prise en charge simultanée avec les interventions propres à chacune. Cependant, s'il s'agit d'une dépendance sévère, prioriser la prise en charge de la dépendance dans un premier temps. Possibilité que ces patients nécessitent des doses de psychostimulants plus élevées que les autres patients. Voir la section sur les risques d'abus.

	Enfant	Parents	École
Psycho-éducation	■ Démystifier les idées préconçues sur le TDAH ■ Donner espoir ■ Se montrer empathique ■ Informer (livres adaptés aux enfants) ■ Promouvoir une hygiène de vie adéquate en discutant surtout de l'importance du sommeil, d'une alimentation équilibrée, et de l'activité physique. Ces trois éléments contribuent au succès du contrôle des symptômes du TDAH	■ Démystifier les idées préconçues sur le TDAH ■ Donner espoir ■ Se montrer empathique ■ Informer (proposer des sites internet fiables, mettre des livres pertinents dans sa pharmacie, études scientifiques) ■ Promouvoir une bonne hygiène de vie (Sommeil++, alimentation équilibrée, activité physique quotidienne, contrôle parental et diminution du temps passé devant les écrans selon les recommandations de la Société canadienne de pédiatrie)	■ Démystifier les idées préconçues sur le TDAH ■ Informer l'enseignant
Intervention psychosociale	Apprendre : ■ à s'organiser (utiliser des mémos, détailler les routines avant l'école, au retour de l'école, la routine du coucher) ■ à gérer son temps (utilisation d'horloge visuelle) ■ à se connaître : à ressentir ses émotions, temps d'arrêt face aux émotions fortes	■ Promouvoir un mode de vie structuré, prévisible, cohérent, constant, calme et axé sur des résultats positifs	Adaptation scolaire : ■ physique (environnement structuré, espace de travail privé, espace d'apprentissage) ■ éducative (répéter et simplifier les directives, directives écrites, outils technologiques d'aide aux apprentissages, modifier façon d'effectuer les tests) ■ comportementale (utiliser le renforcement positif, promouvoir le leadership et le sens des responsabilités, préciser les buts et renforcer les encouragements) ■ Agents de liaison permettant la mise en place des outils préconisés
Thérapie	■ Gestion des émotions ■ Thérapie comportementale et cognitive individuelle si comorbidité ■ Entraînement à la pleine conscience : méditation en pleine conscience, yoga...	■ Coaching parental, développement des habiletés parentales ■ Thérapie familiale ■ Groupes de parole de parents ■ Entraînement à la pleine conscience : méditation en pleine conscience, yoga...	

modèle développé par Barkeley, le déficit primaire du TDAH serait un déficit d'inhibition de la réponse, qui entraînerait alors une altération des fonctions exécutives (mémoire de travail non verbale, langage internalisé, autorégulation de l'affect et reconstitution). Les jeunes atteints d'un TDAH ne seraient pas en mesure d'inhiber des réponses non pertinentes, d'interrompre une réponse déjà initiée et de contrôler l'interférence¹¹.

Des études en imagerie structurale et fonctionnelle mettent en avant des anomalies dans des réseaux liant des régions du cortex frontal avec des noyaux sous-corticaux. La théorie actuelle stipule que les problèmes d'attention sélective sont liés à un traitement inefficace de l'information dans le cortex cingulaire antérieur dorsal, tandis que les problèmes d'attention sont liés au cortex préfrontal dorsolatéral. L'hyperactivité pourrait être modulée par le cortex moteur préfrontal et l'impulsivité par le cortex orbitofrontal. Ces zones cérébrales présentent des déséquilibres dans les systèmes dopaminergique et noradrénergique. Les médicaments efficaces pour soulager les symptômes du TDAH affectent ces deux systèmes, ce qui semble être la condition *sine qua non* d'efficacité^{12,13}.

Diagnostic et présentation clinique

Le TDAH se manifeste par la présence de comportements d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. Ils doivent être handicapants, présents avant l'âge de 12 ans et entraîner des difficultés d'adaptation dans au moins deux des environnements de l'enfant (école, maison). Ils doivent être présents depuis au moins six mois et aucune autre pathologie ne doit les expliquer. Le **tableau II** présente les différents critères diagnostiques du TDAH selon le *DSM-5*¹⁴.

Le TDAH peut être léger, modéré ou grave, selon le nombre de symptômes présents et l'altération du fonctionnement social ou académique de l'enfant. Tous les enfants qui présentent un TDAH n'ont pas la même combinaison de comportements. Ainsi trois sous-types diagnostiques sont décrits : présentation combinée (combinaison de symptômes d'hyperactivité et de symptômes d'inattention), présentation hyperactive/impulsive prédominante, présentation inattentive prédominante.

Des grilles d'évaluation remises aux parents et aux enseignants permettent de compléter l'entrevue clinique avec l'histoire développementale complète de l'enfant, comme le Swanson, Nolan and Pelham-IV (SNAP-IV). Une observation directe de l'enfant dans son milieu scolaire est recommandée. En effet, les symptômes peuvent être diminués lorsque l'enfant est dans un nouvel environnement et en présence d'inconnus (comme dans le cadre d'une consultation). En cas de doute quant au



Vous discutez avec Mme B des mesures non pharmacologiques et vous réalisez que Samuel regarde la télévision tous les soirs en guise de récompense de bon comportement. Mme B semble beaucoup travailler, même à la maison la fin de semaine et Samuel passe beaucoup de temps seul à jouer. Il fait de la natation une fois par semaine et joue très peu dehors. Mme B réalise que le temps d'écran en soirée peut nuire au sommeil de son garçon et elle ne croyait pas que l'exercice pouvait aider à réduire les symptômes du TDAH. Elle décide de modifier le temps d'écran (seulement le matin la fin de semaine), de faire du sport avec son garçon plus régulièrement, et de l'inscrire à des cours de basketball au parascolaire de l'école tout de suite après la fin des classes. Vous discutez avec elle de ses attentes face à la médication et vous éclairez des objectifs de traitement concrets tels que : Samuel devrait se préparer plus rapidement le matin pour aller à l'école, car il cherchera moins ses effets personnels, il devrait également faire et terminer ses leçons et devoirs le soir plus facilement et plus rapidement. Vous discutez des effets indésirables habituels du médicament et vous lui mentionnez que vous allez l'aider à les gérer s'ils surviennent. Mme B repart de la pharmacie avec l'ordonnance de méthylphénidate pour son fils.

Deux mois plus tard, Mme B amène une ordonnance de Biphentin 30 mg po die. Elle vous explique que le médecin a changé le méthylphénidate courte action en Biphentin parce que les symptômes de Samuel n'étaient pas bien contrôlés sur l'heure du midi à l'école et qu'il oubliait fréquemment de prendre son comprimé de courte action. Elle a vu une bonne amélioration des symptômes du TDAH avec le Biphentin, mais elle note maintenant que son fils est plus nerveux et irritable en milieu de journée. Elle se demande si la dose de Biphentin est trop forte.

diagnostic, selon les dernières lignes directrices canadiennes du traitement du TDAH, une évaluation neuropsychologique peut compléter le bilan¹⁵.

Le diagnostic de TDAH est difficile à faire contrairement à ce que l'on pourrait penser. Les symptômes cliniques sont peu spécifiques et il n'existe pas de marqueurs biologiques ou d'examen complémentaire permettant le diagnostic sûr et précis. De plus, les symptômes cliniques du TDAH sont bien connus du public et cela peut entraîner un biais dans les réponses aux grilles d'observation. Enfin, le TDAH est souvent associé à d'autres troubles de santé mentale rendant le tableau clinique plus complexe. Le **tableau III** résume les diagnostics différentiels du TDAH et fait le lien entre les symptômes semblables et différents au TDAH.

Une étude réalisée aux États-Unis^{16,17} concluait que près d'un million d'enfants américains vivaient avec un faux diagnostic de TDAH et seraient indûment médicamenteux alors qu'en fait il ne s'agirait que d'immatunité. Une étude rétrospective faite au Québec démontrait que sur 100 enfants initialement adressés par leur pédiatre

ou omnipraticien à une clinique spécialisée dans les troubles de l'attention en raison de la suspicion d'un diagnostic de TDAH, seuls 58 % d'entre eux ont reçu ce diagnostic à l'issue du processus d'évaluation standardisé¹⁸.

Comorbidités et impact sur la prise en charge

Le diagnostic de TDAH est compliqué par la présence de nombreuses comorbidités fréquemment associées et nécessitant elles-mêmes une prise en charge adaptée. Il est plus simple de prendre en charge les enfants présentant uniquement un TDAH que ceux présentant de telles comorbidités. Le **tableau IV** présente les différents troubles associés au TDAH, leur fréquence de présentation et les recommandations de la CADDRA pour leur impact sur la prise en charge, surtout en ce qui a trait à la médication.

Prise en charge non pharmacologique

Les mesures non pharmacologiques font partie intégrante de la prise en charge de tout patient atteint de TDAH, peu importe le degré d'invalidité de celui-ci. Dans l'étude phare Multimodal Treatment Study of Children with ADHD²⁰, la pharmacothérapie et les interventions comportementales se sont révélées efficaces, mais la pharmacothérapie s'est montrée la plus efficace des deux méthodes. Il est clair qu'une approche interdisciplinaire est le cœur de la prise en charge des patients TDAH et le pharmacien peut s'inscrire dans l'équipe traitante comme un joueur important. Le **tableau V** énumère certaines mesures non pharmacologiques pouvant être mises en œuvre par les différents intervenants.

Les mythes reliés au TDAH sont nombreux et particulièrement véhiculés sur internet. En voici quelques-uns :

- Le TDAH est une invention de la société moderne;
- Le TDAH disparaît avec l'âge;
- L'excès de temps passé sur les écrans explique un TDAH;
- Les aliments vides et sucrés entraînent un TDAH;
- Le TDAH est secondaire à une mauvaise éducation;
- Le TDAH n'existe pas chez les filles;
- Il faut être hyperactif pour être TDAH;
- Les personnes présentant un TDAH sont paresseuses ou manquent de volonté;
- Les médicaments sont les seuls traitements du TDAH.

Impact de la maladie

Le TDAH est non seulement un trouble fréquent, mais il est aussi un de ceux qui ont le plus d'impact sur le développement de l'enfant. Non traités, ces enfants risquent un échec scolaire, des relations sociales difficiles, un risque d'accidents accru, des comportements criminels, des conduites sexuelles à risque, etc. Ces difficultés entraînent souvent une baisse de l'estime de soi et même l'apparition de troubles anxieux ou dépressifs. Une qualité de vie familiale moindre est également fréquente. Le TDAH étant un trouble génétique, il n'est pas rare qu'un parent présente également ce trouble, ce qui complique davantage la dynamique familiale.

Les objectifs de traitement sont donc nombreux²¹⁻²³ :

- l'amélioration des résultats académiques, du fonctionnement social et de l'estime de soi;
- la diminution des troubles du comportement antisocial;
- la diminution du risque de développer des problèmes de dépendance;
- la réduction du risque de développer des troubles psychiatriques;
- la réduction du risque de développer des comportements criminels.

Le traitement du TDAH permet donc d'améliorer la qualité de vie de ces enfants et de leur famille, tout en ayant un impact positif sur leur développement ultérieur et permettre à ces enfants souvent très créatifs d'atteindre leur plein potentiel.

Traitement pharmacologique

Le traitement pharmacologique du TDAH doit faire partie d'un plan de traitement multimodal qui inclut également des interventions psychosociales, de la psychothérapie et de la psychoéducation. Plusieurs lignes directrices, dont celles de la CADDRA, recommandent de considérer en premier lieu les psychostimulants (méthylphénidate et dérivés de l'amphétamine) étant donné qu'ils ont les meilleures preuves d'efficacité et un profil d'innocuité généralement favorable. D'autres lignes directrices, comme celles du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au Royaume-Uni, recommandent l'essai du méthylphénidate avant d'envisager les amphétamines⁷. Après avoir tenté les psychostimulants à courte ou moyenne durée d'action pour titrer la dose et évaluer l'efficacité, une formulation à longue durée d'action peut être considérée pour maximiser l'observance, réduire la stigmatisation liée à la prise de médication à l'école ou chez des amis ou pour minimiser les effets indésirables (comme l'anxiété, la perte d'appétit ou la dysphorie)²⁴.

VI Pharmacothérapie de première et deuxième lignes du TDAH chez l'enfant^{2,15,28,34,36-49}

Médicaments et teneurs disponibles	Libération	Particularités	Pic d'action	Durée d'action approximative (peut varier selon l'individu)	Posologie de départ ^a	Titration selon la CADDRA ^b	Couverture RAMQ
Psychostimulants à base de méthylphénidate							
Méthylphénidate (Ritalin ^{MD}) Comprimés 5, 10, 20 mg	100 % immédiate	Comprimés écrasables	1-2 h	3-4 h	5 mg BID à TID	↑ 5 mg par palier de 7 j ad max. 60 mg par jour	Couvert (original et génériques couverts)
Méthylphénidate SR (Ritalin SR ^{MD}) Comprimés 20 mg	100 % longue action	Dans une matrice	1-4 h	4-8 h	20 mg die am	↑ 20 mg par palier de 7 j ad max. 60 mg par jour	Couvert (original et génériques couverts)
Méthylphénidate (Biphentin ^{MD}) Capsules 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 mg	40 % immédiate et 60 % retardée	Granules saupoudrables	1-3 h (1 ^{er} pic) 7 h (2 ^e pic)	10-12 h	10-20 mg die am	↑ 5-10 mg par palier de 7 j ad max. 60 mg par jour	Médicament d'exception SN103 enfant/ado SN 132 adulte (original couvert)
Méthylphénidate (Concerta ^{MD}) Comprimés 18, 27, 36, 54 mg	22 % immédiate et 78 % retardée	Doit être avalé pour garder l'action prolongée La capsule peut se retrouver dans les selles	1 h (1 ^{er} pic) 6-10 h (2 ^e pic)	10-12 h	18 mg	↑ 9-18 mg par palier de 7 j ad max. 72 mg par jour (54 mg selon monographie)	Médicament d'exception SN103 enfant/ado SN 132 adulte (original, Apo-, pms-, Teva-, ACT-Méthylphénidate ER sont couverts)
Méthylphénidate (Foquest ^{MD}) Capsules 25, 35, 45, 55, 70, 85, 100 mg	20 % immédiate et 80 % retardée	Granules saupoudrables	1-2 h (1 ^{er} pic) 11-16 h (2 ^e pic)	16 h	Est indiqué seulement chez ≥ 18 ans Débuter à 25 mg die am et ↑ par palier de 5 j ad max. 100 mg par jour chez l'adulte		Non couvert, recours via le programme de patient d'exception
Psychostimulants à base d'amphétamine							
d-amphétamine (Dexedrine ^{MD}) Comprimés 5 mg	100 % immédiate	Comprimés écrasables	1 h	4 h	2,5-5 mg BID	↑ 2,5-5 mg par palier de 7 j ad max. 20 mg par jour (monographie 40 mg)	Couvert (original et génériques couverts)
d-amphétamine (Dexedrine spansule ^{MD}) Capsules 10, 15 mg	50 % immédiate et 50 % retardée	Granules saupoudrables	1 h (1 ^{er} pic) 5 h (2 ^e pic)	4-9 h	10 mg die am	30 mg par jour (monographie 40 mg)	Couvert (original et génériques couverts)
d-amphétamine et l-amphétamine (ratio 3:1) (Adderall XR ^{MD}) Capsules 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg	50 % immédiate et 50 % longue action	Granules saupoudrables	6-7 h	10-12 h	5-10 mg die am	↑ 5 mg par palier de 7 j ad max. 30 mg par jour	Médicament d'exception SN103 enfant/ado SN 132 adulte (original et génériques couverts)
Lisdexamfétamine (Vyvanse ^{MD}) Capsules 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 mg	Promédicament qui est converti par hydrolyse en l-lysine et d-amphétamine	Contenu de la capsule soluble dans l'eau, jus d'orange et yogourt	3-4 h	10-14 h	20-30 mg die am	↑ 10 mg par palier de 7 j ad max. 60 mg par jour	Médicament d'exception SN103 enfant/ado SN 132 adulte ^c (original couvert)
Non-psychostimulant – inhibiteur sélectif du recaptage de la noradrénaline							
Atomoxétine (Strattera ^{MD}) Capsules 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg	Libération régulière	Doit être avalé entier pour éviter effets 2 ^e GI et irritation des yeux avec la poudre	Début d'action en 1-4 sem (habituellement 2 sem.) mais plein effet ad 12 sem.	Jusqu'à 24 h	0,5 mg/kg/jr am	Ajuster la dose aux 7-14 j ↑ à 0,8 mg/kg/j puis ↑ à 1,2 mg/kg/j ad max. 1,4 mg/kg/j ou 60 mg par jour ^d Donner die ou BID	Médicament d'exception enfant/ado, patient d'exception adulte (original et génériques couverts)
Non-psychostimulant – agoniste sélectif des récepteurs alpha-2A adrénergiques							
Guanfacine (Intuniv XR ^{MD}) Comprimés 1, 2, 3, 4 mg	Comprimé longue action	Doit être avalé entier pour garder l'action prolongée	Début d'action en 2 sem. mais plein effet ad 4 sem.	Jusqu'à 24 h	1 mg die am ou HS	↑ de 1 mg par palier de 7-14 j ad max. 4 mg par jour	Médicament d'exception enfant/ado, patient d'exception adulte (original couvert)

a. Débuter à la plus faible dose possible. La titration chez les jeunes enfants devrait se faire très progressivement.
b. La titration selon la CADDRA peut différer de celle proposée par la monographie : elle peut être plus lente afin de maximiser la tolérance.
c. Vyvanse 70 mg est un dosage hors indication pour le traitement du TDAH au Canada et la RAMQ ne rembourse pas ce dosage avec le code d'exception. Utiliser les critères du programme médicament d'exception.
d. Certains auteurs mentionnent une dose maximale de 100 mg si enfants de plus de 70 kg.

VII Effets indésirables des médicaments indiqués dans le traitement du TDAH chez l'enfant et ordre de grandeur de leur fréquence^{15,27,36,38,52,53}

Systèmes	Effets indésirables	Psychostimulants	Atomoxétine	Guanfacine
Cardiovasculaire	↓ TA et pouls	-	-	+
	↑ TA et pouls	++	++	
Gastro-intestinal	↓ appétit	+++	++	+
	Constipation	+	+++	++
	Diarrhée	-	-	+
	Xérostomie	++	+++	+
	Nausées ou vomissements	+	++	+
Système nerveux central	Anxiété	++	+/-	+
	Étourdissements	+	++	++
	Dysphorie ou irritabilité	+	+	+
	Céphalée	++	+	++
	Insomnie	++	+	+
	Somnolence	+	+	+++
	Hyperactivité et irritabilité rebond	+	-	-
	Tics	+	+/-	-
Autres	↓ poids	++	+	-
	Troubles sexuels	+	++	+
	Réactions cutanées	+	+	+

Idéalement, les psychostimulants devraient être donnés tous les jours de façon régulière. Les pauses pharmacologiques telles que des arrêts la fin de semaine ou pendant l'été ne sont pas recommandées de façon routinière, car elles peuvent altérer le contrôle des symptômes. Plusieurs opportunités d'apprentissage peuvent avoir lieu la fin de semaine et l'été et le contrôle des symptômes du TDAH pendant ces périodes peut améliorer l'expérience d'apprentissage de l'enfant. La prise régulière de médication semble également diminuer les risques d'accident et les visites aux salles d'urgence^{25,26}. Malgré cela, plusieurs patients tenteront des pauses pharmacologiques.

Il existe quatre raisons principales pour tenter de tels arrêts²⁷. Premièrement, pour tenter de retrouver l'efficacité d'un traitement reçu depuis plusieurs mois et qui était autrefois efficace. Cette pause permettrait de renverser une tolérance en installation. Deuxièmement, la pause est utilisée pour valider les bénéfices réels du traitement et réévaluer la balance entre les effets indésirables et l'efficacité. Troisièmement, certains patients préfèrent retrouver leur vraie nature sans médication le temps de certaines activités comme les projets artistiques ou les activités sportives. Quatrièmement, les pauses pharmacologiques peuvent mitiger certains effets indésirables aigus (comme l'insomnie ou la perte d'appétit) et certains effets indésirables chroniques (comme le ralentissement de la croissance).

Les deux classes de psychostimulants (méthylphénidate et dérivés de l'amphétamine) ont une efficacité similaire dans les études bien que certains patients répondent mieux ou ont une meilleure tolérance à l'une ou l'autre des classes. Le choix de la médication doit être individualisé selon les comorbidités physiques et psychiatriques du patient. Plusieurs autres éléments peuvent influencer le choix du médicament : l'âge du patient, les effets indésirables, le profil cinétique du médicament, la variation circadienne des symptômes du patient, la rapidité des effets bénéfiques, les interactions pharmacologiques et pharmacocinétiques, le potentiel d'abus, l'observance du patient, les préférences du patient et de la famille ainsi que la couverture d'assurance^{15,28}. Les causes les plus fréquentes d'échec au traitement à base de psychostimulants sont l'inobservance, l'hypervigilance des parents face aux effets indésirables, les attentes irréalistes face à l'efficacité du traitement, et l'essai de traiter des symptômes non reliés au TDAH²⁹. L'inobservance au traitement peut découler de plusieurs facteurs, tels qu'une posologie inadaptée au patient, le stigmatisme social autour de la prise de médication, les effets indésirables, l'inefficacité perçue ou réelle du traitement³⁰. Le pharmacien est une ressource importante pour le patient, sa famille et l'équipe traitante afin d'optimiser l'efficacité et de favoriser l'observance au traitement.

Plus de 80 % des enfants répondront à au moins une des deux classes de psychostimulants³¹; il est donc pertinent de faire un essai des deux classes de psychostimulants avant de faire l'essai des médicaments de deuxième ligne. L'atomoxétine et la guanfacine sont considérées comme des médicaments de deuxième ligne par la CADDRA. Elles sont approuvées par Santé Canada tout comme les médicaments de première ligne, mais elles ont une ampleur d'effet moins grande dans les études, un profil d'innocuité moins favorable et donc un ratio risque-bénéfice moins avantageux que les médicaments de première ligne. Ces molécules peuvent être utilisées pour les patients qui ont des contre-indications, ne répondent pas aux agents de première ligne ou qui ont des effets indésirables inacceptables.

Effets indésirables	Stratégies de gestion
Psychostimulants	
Diminution de l'appétit, nausées, vomissements, perte de poids	- Faire des repas fréquents, ajouter un 4^e repas au coucher, collations santé régulièrement pendant la journée - Faire un repas copieux et protéiné le matin - Considérer suppléments alimentaires (genre Boost), faire des choix plus caloriques d'aliments sains (lait entier, fromage). Éviter les calories vides (grignotage et breuvages entre les repas) - Donner médication avec ou après le repas - Diminuer la dose ou considérer une formulation à durée d'action plus courte - Faire des pauses médicamenteuses ou diminuer les doses la fin de semaine ou l'été si perte de poids significative - Si amphétamine, considérer changer pour du méthylphénidate qui est moins anorexigène - Considérer atomoxétine ou guanfacine - Dernier recours : cyproheptadine
Troubles du sommeil, insomnie	- Établir une routine de sommeil (très importante), réduire les stimuli avant le coucher et toutes les mesures non pharmacologiques sont considérées comme la première ligne de traitement - Éviter tous les écrans 1-2 h avant le coucher - Encourager l'exercice physique quotidien, mais l'éviter 2 h avant le coucher - Éviter caféine et autres stimulants (chocolat, boisson gazeuse, guarana...) - Si médication à courte action, diminuer ou cesser la dose de médicament de l'après-midi - Si médication à longue action, donner plus tôt le matin - Considérer la mélatonine 1 à 10 mg - Considérer changer pour atomoxétine, guanfacine - Évaluer la possibilité que l'insomnie soit due à une hyperactivité rebond. Certains enfants réagissent positivement à une dose de psychostimulant à courte action en soirée pour diminuer les symptômes rebonds - Dernier recours : ajout de diphényldramine, clonidine ou guanfacine
Hyperactivité ou irritabilité rebond en fin de journée ou soirée	- Tenter formulation à longue action - Si longue action, séparer la dose du matin en deux doses séparées de 30-60 minutes pour que l'élimination soit ralentie en fin de journée - Ajouter une dose de psychostimulant à courte action en après-midi
Céphalée	- Survient souvent 2-3 h après la prise. Une tolérance peut se développer - Traitement usuel (par ex., acétaminophène) et observation - Diminuer la dose, tenter autre psychostimulant ou autre classe - Considérer atomoxétine ou guanfacine
Exacerbation des tics	- Diminution de la dose, tenter autre psychostimulant ou autre classe - Considérer atomoxétine ou guanfacine - Dernière ligne : ajout de guanfacine au psychostimulant
Augmentation de la tension artérielle ou pouls	- Une tolérance peut se développer - Diminution de la dose, tenter autre psychostimulant ou autre classe - Considérer atomoxétine ou guanfacine
Irritabilité ou dysphorie	- Peut apparaître au milieu de la journée au pic d'action du médicament ou à la fin de la journée (symptômes rebonds) - Diminution de la dose, tenter autre psychostimulant ou autre classe - Plus fréquent avec les dérivés de l'amphétamine - Considérer possibilité de comorbidité telle que dépression
Psychose, euphorie, manie, dépression sévère	- La survenue d'effets indésirables psychiatriques est rare (moins de 0,1 %) - Cesser la médication et diriger le patient vers son médecin de façon urgente selon la gravité des symptômes
Perte d'efficacité d'un traitement qui est reçu depuis plusieurs mois et qui était autrefois efficace	- Considérer la possibilité d'une nouvelle comorbidité ou d'un nouveau stressor - Certains patients perçoivent une différence quand la compagnie du psychostimulant est changée (par ex., marque originale vers générique) - Considérer faire une pause de médication et reprendre à la même dose (pratique suggérée par la CADDRA avant de considérer une augmentation de dose) - S'assurer qu'il s'agit d'une perte de l'efficacité au niveau de la concentration et de l'impulsivité et non d'une perte de l'effet activateur ou euphorisant qui peut être atténué avec le temps, mais que le patient souhaite retrouver. L'effet euphorisant et activateur n'est pas un objectif de traitement
Atomoxétine	
Douleur abdominale, vomissements, perte d'appétit	- Pour minimiser cet effet indésirable, respecter la titration proposée lors du commencement de la thérapie - Ralentir la titration si cet effet indésirable apparaît malgré la titration usuelle - Donner avec ou après un repas - Donner BID
Somnolence, fatigue, étourdissements	- Chez les enfants, on voit plutôt de la somnolence, alors que chez les adultes, on note plus d'insomnie - Donner die HS ou donner BID
Troubles sexuels	- Troubles érectiles, impuissance rapportés chez 2 % : adresser au médecin - Priapisme : considérer comme une urgence médicale. Adresser à un médecin de façon urgente
Symptômes psychiatriques, incluant idées suicidaires	- La survenue d'effet psychiatrique est rare (moins de 0,2 %). Des idées suicidaires sont rapportées, mais aucun suicide n'a été constaté - Diminuer la dose ou cesser la médication et diriger le patient vers son médecin de façon urgente selon la gravité des symptômes
Guanfacine	
Somnolence, fatigue, étourdissements	Donner die HS
Hypotension	- Titrer lentement ad effet thérapeutique souhaité - Tolérance peut se développer après un certain temps - Donner BID - Éviter arrêt brusque, car pourrait causer hypertension rebond (sevrer de 1 mg ou moins tous les trois à sept jours)



Cas clinique 3/3

Vous expliquez à Mme B qu'il s'agit peut-être d'un effet indésirable du Biphentin qui est relié à la dose. Étant donné que les psychostimulants sont des drogues contrôlées, vous ne pouvez pas appliquer la loi 41 pour diminuer la dose. De toute façon, vous préférez qu'elle en reparle au médecin afin qu'il puisse évaluer la possibilité d'une condition sous-jacente non traitée. Aussi, le changement de formulation, par exemple le Concerta^{MD}, serait une autre option à envisager, ce qui permettrait de maintenir la même dose, donc l'efficacité. Mme B vous dit qu'elle revoit le médecin durant la semaine suivante et vous remercie de vos conseils.

L'atomoxétine et la guanfacine peuvent être utilisées seules pour des patients à haut risque d'abus ou de mésusage des psychostimulants (détournement pour leur effet anorexigène ou stimulant cognitif). Étant donné leur délai d'action plus long que les psychostimulants, l'atomoxétine et la guanfacine doivent être administrées tous les jours sans pauses médicamenteuses. Plusieurs lignes directrices internationales proposent d'utiliser l'atomoxétine avant de tenter la guanfacine, bien que la présence de tics puisse amener le clinicien à favoriser la guanfacine³¹⁻³³.

La guanfacine (surtout) et l'atomoxétine (très peu de données) peuvent aussi être utilisées en association avec les agents de première ligne chez les patients ne répondant pas adéquatement aux psychostimulants seuls, mais ces pratiques sont réservées aux spécialistes dans des situations cliniques précises^{15,34}.

La pharmacothérapie devrait être utilisée tant et aussi longtemps que les symptômes sont invalidants, que le traitement est efficace et que les effets indésirables sont acceptables. Sachant que seulement 40 % des enfants souffrant de TDAH auront des symptômes jusqu'à l'âge adulte, il n'est pas rare de voir des patients cesser leur médication³⁵. Les psychostimulants et l'atomoxétine peuvent être cessés sans sevrage graduel. On rapporte toutefois chez certains patients de la dysphorie, de l'irritabilité et des symptômes rebonds lors de l'arrêt après un usage prolongé ou à des doses élevées. La guanfacine doit, quant à elle, être sevrée graduellement pour minimiser les risques d'hypertension rebond (sevrer de 1 mg ou moins tous les trois à sept jours).

Le **tableau VI** résume les recommandations de la CADDRA pour le traitement pharmacologique de première et deuxième lignes du TDAH chez l'enfant. Les particularités cinétiques, leurs posologies et les critères de remboursement de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) y sont également précisés. Il se veut un outil de travail pour les pharmaciens dans leur quotidien.

IX

Précautions, contre-indications et éléments de suivi suggérés
pour les psychostimulants, l'atomoxétine et la guanfacine^{15,24,27,38-49}

Contre-indications	Précautions lors de conditions pré-existantes	Suivi suggéré
Tous		
Allergie ou hypersensibilité au médicament	■ Maladie cardiaque ■ Maladie affective bipolaire ■ Psychose ■ Grossesse et allaitement	■ Efficacité du traitement ■ Tension artérielle et pouls aux 3-6 mois ■ Taille et poids aux 6 mois ■ Appétit ■ Apparition de nouveaux symptômes psychiatriques : troubles de sommeil, irritabilité, sautes d'humeur, dépression, psychose, anxiété, colère
Pour les psychostimulants		
■ Traitement par un IMAO depuis moins de 14 jours ■ Glaucome à angle fermé ■ Hyperthyroïdie non traitée ■ Hypertension modérée à sévère ■ Arythmie sévère ■ Phéochromocytome ■ Maladie cardiaque symptomatique sévère	■ Antécédent d'abus de substance ou d'alcool ■ Anxiété ou agitation ■ Insuffisance rénale ■ Présence de tics ■ Épilepsie ■ Trouble vasculaire périphérique (par ex., Raynaud)	■ Effets indésirables spécifiques à cette classe (anorexie, nausées, vomissements, troubles de sommeil, céphalée, tics, irritabilité rebond)
Pour l'atomoxétine		
■ Traitement par un IMAO depuis moins de 14 jours ■ Glaucome à angle fermé ■ Hyperthyroïdie non traitée ■ Hypertension modérée à sévère ■ Phéochromocytome ■ Maladie cardiaque sévère et symptomatique ■ Athérosclérose sévère	■ Asthme (association possible avec les bêta-2 agonistes inhalés, mais faire attention si utilisée par voie orale ou intraveineuse) ■ Métaboliseurs lents du CYP450 2D6 ou interactions avec inhibiteurs du CYP450 2D6 ■ Trouble vasculaire périphérique (par ex., Raynaud) ■ Insuffisance hépatique (ajustement dose selon Child-Pugh)	■ Signes et symptômes de maladie hépatique (nausées, vomissements, douleurs abdominales inexpliquées, urine foncée, coloration jaunâtre yeux et peau) ■ Le suivi systématique des enzymes hépatiques n'est pas recommandé en l'absence de symptômes ■ Effets indésirables spécifiques à ce médicament (somnolence, fatigue, étourdissements, troubles sexuels, idées suicidaires)
Pour la guanfacine		
■ Inobservance possible (à cause du risque d'hypertension rebond quand il y a un arrêt brusque)	■ Insuffisance rénale et hépatique ■ Interactions avec inhibiteurs ou inducteurs du CYP450 3A4 ■ Toutes conditions pouvant prédisposer aux syncopes	■ Effets indésirables spécifiques à ce médicament (somnolence, fatigue, hypotension) ■ Observance ■ ECG pour suivre QTc (pertinent si combinaison avec médicaments affectant le QTc de façon significative ou si une maladie préexistante augmente le risque de QTc allongé)

Le bupropion, la clonidine, l'imipramine, la désipramine, la nortriptyline et le modafinil sont des exemples de médicaments utilisés en troisième ligne de traitement. Aussi, les antipsychotiques atypiques sont utilisés pour traiter les comorbidités associées au TDAH et peuvent être associés aux traitements du TDAH¹⁵. Ces médicaments ne sont pas approuvés par Santé Canada pour le traitement du TDAH chez l'enfant et peuvent avoir un fardeau d'effets indésirables plus important ou une moins bonne efficacité que les agents de première ou deuxième ligne de traitement. Ces traitements sont habituellement réservés aux patients souffrant de TDAH ne répondant pas aux traitements usuels ou associés à des comorbidités psychiatriques qui nécessitent des soins de spécialistes tels que des pédopsychiatres ou des pédiatres.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des psychostimulants est semblable, mais pas identique, d'où la réponse différente possible. Le méthylphénidate et les dérivés de l'amphétamine augmentent la neurotransmission des catécholamines (noradrénaline et dopamine) dans le cortex préfrontal, augmentant par le fait même la vigilance. Le méthylphénidate inhibe le recaptage de la dopamine par les neurones adrénergiques. Il inhibe aussi, de façon moindre, le recaptage noradrénergique. Cela augmente la concentration synaptique de dopamine, ce qui se traduit par une potentialisation de la transmission dopaminergique.

Comme le méthylphénidate, les amphétamines inhibent le recaptage de la dopamine et la norépinéphrine, mais elles augmentent également leur relargage dans la fente synaptique. Aussi, les amphétamines inhibent de façon plus importante la monoamine oxydase que le méthylphénidate⁵⁰. Cette enzyme est responsable de la dégradation des monoamines, notamment la norépinéphrine et la dopamine. Finalement, les amphétamines ont des effets sympathomimétiques périphériques en stimulant les récepteurs bêta et alpha-adrénergiques, ce qui pourrait expliquer certains effets indésirables.

Le méthylphénidate et les amphétamines ont un isomère *d* et *l*. L'isomère *d* du méthylphénidate a plus d'affinité que l'isomère *l* pour les transporteurs du recaptage de la norépinéphrine et de la dopamine. Pour les amphétamines, l'isomère *d* a plus d'affinité pour les transporteurs de la dopamine, alors que l'isomère *l* a une affinité équivalente pour les transporteurs de la dopamine et de la norépinéphrine¹².

L'augmentation du relargage de dopamine et de la norépinéphrine au niveau des régions limbiques sous-corticales (par ex., le nucleus accubens) pourrait expliquer le potentiel d'abus des amphétamines et du méthylphénidate^{38,51}.

L'atomoxétine inhibe sélectivement le recaptage de la norépinéphrine, ce qui entraîne une augmentation de la libération de dopamine et de norépinéphrine au niveau du cortex préfrontal, améliorant ainsi les symptômes du TDAH. L'atomoxétine n'augmente pas la dopamine dans les régions sous-corticales comme le nucleus accubens, donc n'a pas d'effet euphorisant ou stimulant. Cela expliquerait le faible risque d'abus de ce médicament^{38,51}.

Le mécanisme d'action exact de la guanfacine n'est pas complètement élucidé. Contrairement à la clonidine qui est relativement non sélective pour les récepteurs alpha-2A, alpha-2B et alpha-2C, la guanfacine agit comme un agoniste alpha-adrénergique au niveau des récepteurs post-synaptiques alpha-2A au niveau du cortex préfrontal. La théorie actuelle propose que la stimulation post-synaptique de ces récepteurs adrénergiques régule l'activité sous-corticale du cortex préfrontal, améliorant ainsi les symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. La plus grande sélectivité de la guanfacine pour les récepteurs alpha-2A est la raison pour laquelle elle cause moins de sédation et d'hypotension que la clonidine^{38,51}.

Effets indésirables

Les médicaments indiqués pour le traitement du TDAH peuvent causer un vaste éventail d'effets indésirables. Le **tableau VII** les présente sommairement.

De nombreuses études ont documenté les effets cardiaques des médicaments utilisés dans le TDAH. Même si les psychostimulants et l'atomoxétine peuvent augmenter le pouls de 3-10 battements par minute, la tension artérielle de 3-8 mmHg et la tension diastolique de 2-4 mmHg, les données actuelles suggèrent que les enfants sans maladie cardiaque préexistante ne sont pas à risque d'événements cardiaques ni de mortalité accrue. Ces médicaments n'affectent pas l'ECG (pas d'allongement de l'onde QT). Il est possible qu'un sous-groupe d'enfants traités (de 5 à 15 %) soit plus sensible aux effets hypertenseurs et chronotropes positifs de ces médicaments, d'où le suivi suggéré de la tension artérielle (TA) et du pouls⁵⁴. Pour plusieurs enfants avec une maladie cardiaque congénitale ou acquise, les psychostimulants peuvent être utilisés après une évaluation médicale spécifique et des examens cardiaques approfondis. Les enfants avec des cardiomyopathies et des tachyarythmies sont ceux les plus susceptibles de ne pas pouvoir recevoir de psychostimulants⁵⁵. La pratique de faire un ECG de base à tous les patients sans égard aux facteurs de risque cardiaque n'est pas recommandée ni par l'American Academy of Pediatrics et l'American Heart Association ni par la CADDRA^{15,33,56}.

Habituellement, des effets indésirables légers et temporaires peuvent apparaître lors du commencement de la thérapie et lors des augmentations de doses. Lorsque leur fardeau est plus important, qu'ils représentent un risque significatif ou sont intolérables pour le patient, un changement de formulation ou de classe de médication peut être bénéfique. Le moment d'apparition des effets indésirables est une information pertinente à obtenir, car le mode de libération du médicament peut être responsable de l'intensité de certains effets indésirables. Minimiser les effets des pics et des creux plasmatiques, en changeant de formulation par exemple, peut être une stratégie afin de réduire certains effets indésirables. Le pharmacien peut aider le patient et sa famille dans la gestion des effets indésirables des psychostimulants. Le **tableau VIII** présente des stratégies de gestion que le pharmacien peut conseiller lors de ses discussions avec les patients et les médecins au sujet des effets indésirables.

Interactions

Le méthylphénidate subit un métabolisme hépatique via la carboxylestérase CES1A1 et inhibe très faiblement le CYP450 2D6²⁴. Ce médicament a très peu d'interactions, mais, par un mécanisme encore non élucidé, le méthylphénidate peut augmenter les concentrations plasmatiques de phénytoïne, de phénobarbital et de primidone. Aussi, la carbamazépine peut causer une diminution des concentrations plasmatiques de méthylphénidate^{38,39}.

Sur le plan des interactions pharmacodynamiques, le méthylphénidate et les amphétamines peuvent causer des réactions hypertensives s'ils sont utilisés avec les IMAO (tels que le linézolide, la phénelzine, la tranylcypromine, le moclobémide). Quatorze jours devraient séparer l'usage d'un IMAO et celui d'un psychostimulant. Le méthylphénidate et les amphétamines, s'ils sont associés avec un décongestionnant contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, peuvent causer chez certains patients une augmentation de la tension artérielle et une tachycardie^{15,39}.

Les dérivés de l'amphétamine sont des substrats à faible affinité pour les CYP450 2D6 et ne semblent pas avoir d'interactions importantes à ce niveau⁴⁴.

L'atomoxétine est essentiellement métabolisée par le CYP450 2D6, et d'une façon mineure par le CYP450 2C19. On note de nombreuses interactions pour l'atomoxétine et le lecteur est invité à consulter la monographie du produit pour plus de détails sur les interactions. Comme pour les psychostimulants, l'usage de l'atomoxétine est contre-indiqué s'il y a eu un traitement par un IMAO depuis moins de 14 jours^{15,48}.

La guanfacine est métabolisée via le CYP450 3A4 et peut interagir avec des inhibiteurs ou des inducteurs de ce cytochrome. Elle peut causer une augmentation

des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, soit à cause d'une compétition au niveau de la glucoronidation ou un déplacement au niveau des protéines plasmatiques^{49,58}. Au niveau des interactions pharmacodynamiques, la guanfacine peut potentialiser les effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central, les effets d'allongement du QTc et les risques de bloc AV quand elle est prise avec un bêtabloqueur¹⁵.

Contre-indications et suivi

Le **tableau IX** énumère les principales précautions, contre-indications et les éléments de suivi suggérés pour les principaux médicaments utilisés pour le traitement du TDAH. Le pharmacien peut faire un suivi de ces éléments lors des renouvellements ou lors d'un entretien particulier avec le patient et sa famille.

Risque d'abus

Les données actuelles suggèrent que le traitement pharmacologique du TDAH n'augmente pas le risque d'abus de substance plus tard dans la vie du jeune patient⁵⁹. Il n'est toujours pas clair si l'usage de la pharmacothérapie dans le TDAH diminue le risque d'abus de substance ultérieur, quoique plusieurs données semblent l'indiquer²⁷. Il est établi que les enfants souffrant de TDAH sont plus à risque de développer des troubles liés aux substances surtout à cause de la maladie plutôt qu'au traitement par des psychostimulants^{27,60}. Malgré cela, les cliniciens doivent être au fait du risque d'abus des psychostimulants et choisir le traitement des patients en considérant ce facteur. Ainsi, les formulations à courte action, les hautes doses de médicament, la présence d'un trouble des conduites ou de personnalité antisociale, les antécédents d'abus ainsi que le contexte psychosocial peuvent tous favoriser le potentiel d'abus d'un médicament donné à un patient particulier^{27,57}. Les psychostimulants à courte action sont plus susceptibles d'être utilisés à des fins récréatives, étant donné qu'ils peuvent être écrasés. Ils peuvent être consommés par voie orale, intraveineuse ou intranasale, ces deux dernières voies offrant le plus d'effet euphorisant. Les psychostimulants à longue action, particulièrement la lisdexamfétamine qui est un pro-médicament, peuvent être des choix intéressants, bien qu'il n'est pas impossible qu'elle soit utilisée de façon abusive. L'atomoxétine et la guanfacine qui ne procurent pas d'effet euphorisant constituent des choix judicieux chez les patients à haut risque d'abus^{27,34,57}. L'usage de cannabis n'est pas une contre-indication aux psychostimulants, quoiqu'une approche pragmatique et un suivi étroit du patient sera nécessaire. Par contre, la cocaïne est potentiellement problématique de par son effet pharmacologique semblable aux psychostimulants et la combinaison de ces produits n'est pas conseillée²⁷.

Il existe aussi un phénomène de mésusage des psychostimulants dans un but d'augmenter les performances cognitives ou dans un but anorexigène. Cela semble plus présent chez les adolescents et les jeunes adultes, avec un taux de mauvais usage dans la dernière année autour de 17 % des étudiants universitaires américains⁶¹.

Substitution vers un générique du Concerta^{MD}

En mars 2018, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a publié une revue exhaustive sur l'état des connaissances de la pharmacocinétique, l'efficacité, l'innocuité et la persistance au traitement avec les versions génériques de Concerta^{MD} comparativement à Concerta^{MD} (marque originale)⁶. Au moment de la publication du rapport, au Canada, trois versions génériques de Concerta^{MD} étaient commercialisées, soit Novo-Méthylphénidate ER-C, pms-Méthylphénidate ER et Apo-Méthylphénidate ER. Depuis la publication, Novo-Méthylphénidate ER-C a changé de nom pour Teva-Méthylphénidate ER-C. Le rapport de l'INESSS rappelle que les versions génériques sont conformes aux normes de Santé Canada. Ces normes sont :

- a)** L'ingrédient actif est le même.
- b)** La concentration plasmatique et l'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de la surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps (SSC) du générique par rapport à celle du produit de référence doivent être compris entre 80 et 125 % inclusivement.

Les autres paramètres peuvent donc varier, même grandement, et entraîner des différences entre les produits au niveau de l'efficacité et l'innocuité⁶.

L'INESSS a évalué les données probantes et conclut qu'au niveau cinétique, le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale des versions génériques est plus court (jusqu'à 2,6 h) et le temps de demi-vie du médicament est plus long (jusqu'à 1,6 h) comparativement à Concerta^{MD}. Pour l'efficacité, le changement de marque de Concerta^{MD} vers Novo-Méthylphénidate a entraîné une déstabilisation de l'état clinique de certains patients. Il n'existe pas de telle étude pour le passage vers Apo-Méthylphénidate et pms-Méthylphénidate. Le taux de persistance au traitement avec un des génériques de Concerta^{MD} est également plus faible que celui du maintien du Concerta^{MD}. En se basant sur les preuves disponibles, l'INESSS conclut que Novo-Méthylphénidate ne semble pas avoir la même équivalence thérapeutique que le Concerta^{MD}. Il est difficile pour l'INESSS de conclure pour les deux autres génériques à cause du manque de données. En se basant sur le fait que les versions génériques n'ont pas un profil cinétique semblable au Concerta^{MD}, la CADDRA considère que toutes les

versions génériques de Concerta^{MD} ne sont pas tout à fait équivalentes au niveau clinique à la marque originale de Concerta^{MD}. Une substitution par le pharmacien du Concerta^{MD} vers un de ses génériques devrait se faire en toute transparence avec le patient et un suivi avec ce dernier pourrait se faire pour s'assurer qu'il n'y a pas d'impact au niveau clinique.

Depuis le début avril 2018, la compagnie Teva (qui commercialise Teva-Méthylphénidate ER-C, anciennement Novo-Méthylphénidate ER-C) a retiré du marché Teva-Méthylphénidate ER-C et lancé ACT Méthylphénidate ER. Selon la monographie de produit⁶², il pourrait être considéré comme plus bioéquivalent à Concerta^{MD}. En effet, le Tmax, le Cp max et l'ASC de la version générique et de Concerta^{MD} sont semblables. La compagnie commercialise ce produit comme étant équivalent sur le plan thérapeutique en se basant sur les études pharmacocinétiques qui rapportent des paramètres semblables. Il n'y a pas d'études chez les patients souffrant de TDAH qui démontrent hors de tout doute l'équivalence thérapeutique des deux produits. Malgré tout, ce dernier générique est une amélioration intéressante et offre une option aux patients souhaitant utiliser un générique de Concerta^{MD}.

Conclusion

Le TDAH est un trouble qui affecte significativement la vie et le développement d'un enfant. Son entourage familial et scolaire ainsi que les différents cliniciens impliqués pourront l'aider à avoir une vie sociale plus harmonieuse, une meilleure réussite scolaire, à utiliser davantage son potentiel et à terme à développer une meilleure estime de soi. Le pharmacien peut, grâce à ses connaissances au niveau de la prise en charge non médicamenteuse et médicamenteuse, être une ressource incontournable dans le traitement des enfants atteints de TDAH. Lorsque l'on entend les témoignages d'adultes atteints de ce trouble et de l'impact qu'il a eu sur eux et leur famille à une époque où il n'était pas connu et diagnostiqué, on ne peut qu'être satisfait de l'évolution de la prise en charge pour les enfants de nos jours. ■

Références

Les références en gras indiquent au lecteur les références principales de l'article, telles que choisies par les auteures.

1. Bloom B, Jones Li, Freeman G, *Summary Health Statistics for US Children, National Health Interview Survey, 2012*. Hyattsville. MD: US Department of health and human Services; 2013.
2. **Leung A, Lun Hon K, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Adv Ped 2016;63253-80.**
3. Getahun D, Jacobsen SJ, Fassett MJ, et coll. *Recent trends in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder*. JAMA Pediatr 2013;167:282-8.
4. Jamdar S, Sathyamoorthy BT. *Management of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Br J Hosp Med 2007;68:360-6.

5. Keen D, Hadjikoumi I. ADHD in children and adolescents. Clin Evid 2011;02:312.
6. Levesque, A. Pharmacocinétique, efficacité, innocuité et persistance au traitement avec les versions génériques de Concerta^{MD} comparativement à Concerta^{MD}. INESSS. [En ligne. Page consultée le 29 mars 2018]. <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs3428458>
7. National Institute for Health and Care Excellence. Attention Hyperactivity Deficit Disorder: diagnosis and management. March 2018. [En ligne. Page consultée le 30 mars 2018]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/>
8. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et coll. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005;57:1313-23.
9. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. Lancet 2013;381(9875):1371-9.
10. Thapar A, Cooper M, Eyre O, et coll. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? J Child Psychol Psychiatry 2013;54:3-16.
11. Kevin MA, Hier BO, Barkley RA. Executive functioning theory and ADHD. Dans : Handbook of Executive Functioning. Springer New York 2014;107-20.
12. Stahl S. Attention deficit hyperactivity disorder. Dans Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. 4^e éd. Cambridge University Press 2013:863-97.
13. Habib, Michel. « Le cerveau de l'hyperactif: entre cognition et comportement », Développement 2011/3 (n°9).
14. American Psychiatric Association. Attention-deficit/hyperactivity disorder. Dans : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington, DC; 2013:59-66.
15. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guideline; 2018. [En ligne. Page consultée le 11 mars 2018]. <https://www.caddra.ca/canadian-adhd-practice-guidelines/>
16. Elder TE. The importance of relative standards in ADHD diagnoses. J Health Econ 2010;29(5) :641-56.
17. Evans W, Morrill M, Parente S. Measuring inappropriate medical diagnosis and treatment survey data. J Health Econ 2010;259(5):657-73.
18. **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, Pediatrics 2004;113 (4):754-761.**
19. Carpentier P-J, Levin F. Pharmacological treatment of ADHD in addicted patients: What does the literature tell us? Harv Rev Psychiatry 2017; 25(2):50-64.
20. **MTA Cooperative Group. A 14 month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit hyperactivity disorder. The MTA cooperative group: multimodal treatment study of children with ADHD. Arch Gen Psychiatry 1999;56:1073-86. [En ligne. Page consultée le 14 mars 2018]. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/205525>**
21. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, et coll. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non treatment, BMC Medicine. 2012;10:99.
22. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et coll. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. The New England journal of medicine 2012; 367(21):2006-14.
23. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, et coll. Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. Pediatrics. 2009; 124(1):71-78.

24. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2014;48(2):209-25.
25. Fritz KM, Butz C. Attention deficit hyperactivity disorder and pediatric burn injury: important considerations regarding premorbid risk. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:565-9.
26. Leibson CL, Barbaresi WJ, Ransom J, et coll. Emergency department use and costs for youth with attention-deficit hyperactivity disorder : associations with stimulant treatment. *Ambul Pediatr* 2006;6:45-53.
27. Graham J, Banaschewski J, Buitelaar D, et coll. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adol Psy* 2011;20:17-37. [En ligne. Page consultée le 30 mars 2018]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012210/pdf/787_2010_Article_140.pdf
28. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 12th ed. Wiley-Blackwell Publishing Londres 2015. [En ligne. Page consultée le 25 mars 2018]. <https://www.wiley.com/en-us/The+Maudsley+Prescribing+Guidelines+in+Psychiatry%2C+12th+Edition-p-9781118754603>
29. Obioha O, Adesman A. Pearls, perils, and pitfalls in the assessment and treatment of attention-deficit – hyperactivity disorder in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:119-29.
30. Gajria K, Lu M, Sikirica V, et coll. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention deficit hyperactivity disorder – a systematic literature review. *Neuropsychiatr Treat* 2014;10:1543-69.
31. Leung A, Hon K. Attention deficit – hyperactivity disorder. *Advances in Pediatrics* 2016; 63: 255-80.
32. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, et coll. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:642-57. [En ligne. Page consultée le 2 avril 2018]. <http://www.regionhalland.se/PageFiles/50487/Texas%20C-Map%20ADHD.pdf>
33. AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:894-921.
34. Briars L, Todd T. A review of pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016;21(3):192-206.
35. Biederman J, Mick E, Faraone SV, et coll. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder : impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000;157:816-8.
36. Vigilance Santé. Consulté le 2 mai 2018.
37. Markowitz J, Kennerly SP. The clinical pharmacokinetics of amphetamines utilized in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Ado Psychopharmacol* 2017;27(8):678-89.
38. Procyshyn R, Bezchlibnyk-Butler K, Jeffries J. *Clinical Handbook of psychotropic drugs*. 22^e éd. Hogrefe Publishing 2017:264-83.
39. Novartis. Monographie de Ritalin^{MD}. Dorval, Québec; novembre 2017.
40. Novartis. Monographie de Ritalin SR^{MD}. Dorval, Québec; novembre 2017.
41. Purdue Pharma. Monographie de Biphentin^{MD}. Pickering, Ontario; avril 2017.
42. Janssen Inc. Monographie de Concerta^{MD}. Toronto, Ontario; novembre 2017.
43. Purdue Pharma. Monographie de Foquest^{MD}. Pickering, Ontario; décembre 2017.
44. Paladin Lab Inc. Monographie de Dexedrine^{MD}. Saint-Laurent, Québec; mars 2016.

45. Paladin Lab Inc. Monographie de Dexedrine Spansule^{MD}. Saint-Laurent, Québec; mars 2016.
46. Shire Pharma Canada. Monographie de sels d'Adderall XR^{MD}. Toronto, Ontario; juin 2017.
47. Shire Pharma Canada. Monographie de Vyvanse^{MD}. Toronto, Ontario; juin 2017.
48. Eli Lilly Canada Inc. Monographie de Strattera^{MD}. Toronto, Ontario; octobre 2015.
49. Shire Pharma Canada. Monographie d'Intuniv XR^{MD}. Toronto, Ontario; novembre 2017.
50. Pliszka SR. The neuropharmacology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1385-90.
51. Brown K, Samuel S, Patel D. Pharmacologic management of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a review for practitioners. *Transl Pediatr* 2018;7(1):36-47.
52. Micromedex. Page consultée le 5 juin 2018.
53. UpToDate. Page consultée le 5 juin 2019.
54. Hennissen L, Bakker M, Banaschewski T, et coll. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD : a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs* 2017;31:199-215.
55. Berger S, et coll. Attention deficit hyperactivity disorder medications in children with heart disease. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:607-12.
56. Perrin JM, Griedman RA, Knilans TK, et coll. Black Box Working Group : section on cardiology and cardiac surgery. Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;122:451-3.
57. Martinez-Raga J, Ferreros A, Knecht C, et coll. Attention-deficit hyperactivity disorder medication use : factors involved in prescribing, safety aspects and outcomes. *Ther Adv Drug Saf* 2017;8(3):87-99.
58. Ambrosini PJ, Sheikh RM. Increased plasma valproate concentrations when coadministered with guanfacine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8(2):143-7.
59. Molina BS, Hinshaw SP, Eugene Arnold L, et coll. Adolescent substance use in the multimodal treatment study of attention deficit – hyperactivity disorder (ADHD) (MTA) as a function of childhood ADHD, random assignment to childhood treatments, and subsequent medication. *J Am Acad Child Adolesc Psy* 2013;52(3):250-63.
60. Humphrey KL, Eng T, Lee SS. Stimulant medication and substance use outcomes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:740-9.
61. Benson K, Flory K, Humphreys K, et coll. Misuse of stimulant medication among college students : a comprehensive review and meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2015;18:50-76.
62. Actavis Pharma Company. Monographie d'ACT-méthylphénidate ER^{MD}. Mississauga, Ontario; mai 2018.

8. Concernant le TDAH, quel énoncé est vrai ?

- C'est un trouble qui a été découvert au 21^e siècle.
- Il touche plus souvent les filles que les garçons.
- Il existe principalement en Amérique du Nord.
- Il existe de nombreuses comorbidités pouvant être associées au TDAH.
- Il ne touche que les enfants.

9. Concernant le diagnostic du TDAH, quel énoncé est vrai ?

- La présentation clinique du TDAH est très spécifique.
- Le diagnostic est facile à poser.
- Il nécessite des examens complémentaires (EEG, imagerie médicale et bilan neuropsychologique).
- Les comportements d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité doivent être présents et provoquer des difficultés d'adaptation dans au moins deux des environnements de l'enfant (école, maison, activités parascolaires).
- Les comportements d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité doivent être présents depuis au moins un an.

10. Concernant la prise en charge du TDAH, quel énoncé est faux ?

- Son traitement est uniquement pharmacologique.
- Une bonne hygiène de vie est essentielle pour les enfants présentant un TDAH.
- Des aménagements scolaires sont nécessaires pour l'accompagnement d'un enfant ayant un TDAH.
- L'éducation et le soutien aux parents sont nécessaires.
- En traitant le TDAH, les symptômes de certaines comorbidités peuvent s'atténuer.

11. Concernant le traitement pharmacologique du TDAH, quel énoncé est vrai ?

- Il devrait être donné tous les jours.
- Les dérivés de l'amphétamine sont plus efficaces que le méthylphénidate.
- L'atomoxétine est considéré comme un traitement de première ligne.
- Le taux de réponse au méthylphénidate est de 50 %.
- Le traitement pharmacologique ne devrait pas excéder deux ans.

Suite des questions sur la page suivante

12. Concernant le mécanisme d'action des traitements pharmacologiques du TDAH, quel énoncé est faux ?

- Bien qu'ils soient d'efficacité semblable, le mécanisme d'action des différents psychostimulants n'est pas identique.
- Le méthylphénidate inhibe notamment le recaptage de la norépinéphrine.
- Le potentiel d'abus des amphétamines peut être expliqué par l'augmentation du relargage de la dopamine et de la norépinéphrine au niveau des régions limbiques sous-corticales.
- L'atomoxétine inhibe sélectivement le recaptage de la norépinéphrine.
- La guanfacine est relativement non sélective pour les récepteurs alpha-2A, alpha-2B, alpha-2C.

13. Concernant les principaux effets indésirables des psychostimulants, quel énoncé est faux ?

- Une prise de poids.
- Des troubles du sommeil.
- Une irritabilité et une hyperactivité rebond.
- Une exacerbation des tics.
- Une augmentation de la pression artérielle et du pouls.

14. Concernant les éléments de suivi suggérés des traitements pharmacologiques du TDAH, quel énoncé est vrai ?

- Un suivi clinique de l'efficacité du traitement.
- Un suivi biologique avec des prises de sang (FSC, bilan hépatique et ionogramme sanguin) tous les trois mois.
- Un suivi de la taille et du poids aux trois mois.
- Un suivi de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque après chaque administration.
- Un ECG pour suivi du QTc tous les trois mois systématiquement.

R E C R U T E M E N T



Québec Pharmacie

Nous recherchons
DES RESPONSABLES
pour les chroniques

à vos soins

à votre
service sans
ordonnance

Vous aimeriez contribuer à la revue de formation continue des pharmaciens ? Vous êtes une pharmacienne ou un pharmacien inscrit au tableau de l'OPQ ?

Rejoignez notre équipe éditoriale !

Aidez-nous à identifier des sujets d'intérêt et à recruter des auteurs experts et des réviseurs scientifiques reconnus pour *Québec Pharmacie*.

Pour toutes questions, veuillez communiquer avec

Céline Léveillé-Imbeault, B. Pharm., M. Sc.

rédactrice en chef de *Québec Pharmacie*,

qp.redacteurs@gmail.com

Texte rédigé par **Jean-Félix Côté** et **Éléonore Ferrand**, candidats au Pharm. D.

Révision : Jean-François Bussières, pharmacien.

Les auteurs et le réviseur scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 9 mars 2018.

Texte final remis le 20 juillet 2018.

Cette chronique met en valeur les études les plus pertinentes portant sur les rôles du pharmacien et les retombées de l'activité pharmaceutique. Compte tenu de l'évolution de la pratique pharmaceutique et des nouvelles activités réservées aux pharmaciens, les pharmaciens doivent s'intéresser aux meilleures données relatives aux modèles de pratique pharmaceutique.

Responsable de cette chronique :



Jean-François Bussières. B. Pharm., M. Sc., MBA, FCSHD, FOPQ,
professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Impact des soins pharmaceutiques dans la dépression majeure

Introduction

Souvent qualifiée de « mal du siècle », la dépression est définie plus précisément par le *Grand dictionnaire terminologique* comme un «  tat mental caractérisé par un fléchissement du tonus neuropsychique, se manifestant par la lassitude, la fatigabilité, le découragement et la tendance au pessimisme »¹. Le trouble dépressif majeur (TDM) est l'affection mentale la plus courante, touchant près de 300 millions de personnes dans le monde; elle représente la première cause d'incapacité dans les pays industrialis s². Dans son plus sombre scénario, la dépression est également étroitement liée au

Objectifs d'apprentissage



1. Connaître les données de la documentation pharmaceutique décrivant les rôles et l'impact de l'activité pharmaceutique auprès des patients atteints de dépression majeure.
2. Encourager les pharmaciens à se mettre en action afin d'explorer de nouveaux modèles de pratique et de nouveaux types d'intervention.

suicide qui concerne environ 800 000 personnes par année. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime qu'en 2020 la charge mondiale en termes de morbidité associée à la dépression atteindra le deuxième rang, juste après les cardiopathies ischémiques et avant toutes les autres maladies³.

Au Canada, la prévalence annuelle de la dépression est de 4 %, et l'on estime actuellement que plus d'une personne sur dix souffrira d'un épisode au courant de sa vie⁴. Il reste que le TDM est encore sous-diagnostiqué et la stigmatisation entourant les problèmes de santé mentale est telle que seulement 51 % des Canadiens atteints de dépression ou d'anxiété consultent un médecin⁵. Autre fait préoccupant, la perte de productivité engendrée par la dépression coûterait 32,3 milliards \$ par année, selon un rapport du Conference Board of Canada publié en 2016⁶.

Les maladies mentales sont difficiles à traiter et nécessitent une prise en charge globale et pluridisciplinaire, incluant une modification des habitudes de vie, un recours à des psychothérapies, voire des traitements pharmacologiques⁷. Les antidépresseurs font partie des médicaments les plus prescrits au Canada. Ils représentent 13,7 % des ordonnances chez les 25-79 ans, d'après une analyse portant sur la période 2007-2011⁸. Toutefois, d'après un rapport de 2011 portant sur l'usage des antidépresseurs chez les adultes assurés par le Régime public d'assurance médicaments du Québec, chez les adultes assurés par la Régime public d'assurance médicament du Québec, on rapporte que le taux de persistance, c'est-à-dire le temps pendant lequel les patients demeurent traités par un ou des antidépresseurs après le début de leur traitement, est médiocre. En effet, pour les nouveaux utilisateurs de médicaments, le taux est de 72,6 % après un mois de traitement, de 58,7 % après trois mois et de près de 33,1 % après 12 mois⁹.

L'adhésion qui fait référence à la fois à l'observance (c.-à.-d. le patient prend le traitement tel qu'il est prescrit) et la persistance (c.-à.-d. le patient continue à prendre le traitement) est essentielle dans cette population. Elle favorise la rémission, la prévention des récurrences et la réduction des coûts de soins de santé, il paraît raisonnable de se questionner sur les raisons et les moyens permettant de remédier à cette lacune¹⁰.

Étant donné que les patients atteints de dépression ont des croyances multiples face au traitement antidépresseur, il est essentiel pour les professionnels de la santé de savoir bâtir une relation de confiance auprès de cette population.

Dans cet article, nous aborderons la revue systématique et méta-analyse de Readdan et coll. qui recense les meilleures données relatives aux rôles et aux retombées de l'intervention du pharmacien pour améliorer l'adhésion et la symptomatologie des patients atteints de TDM. Cet article présente un résumé de cette étude, suivi d'une analyse commentée.

Titre de l'article : *Effect of pharmacist's intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis*

Auteurs : Readdean KC, Parrott JS, Heuer AJ.

Référence : Res Social Adm Pharm. 2017 May 22. pii: S1551-7411(16)30372-2
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28622997>

Objectifs

Évaluer l'impact de l'implication du pharmacien sur l'adhésion au traitement par antidépresseurs et sur la symptomatologie clinique de la dépression.

Description de l'étude

- La recherche bibliographique a permis de recenser 1457 articles.
- 12 articles ont été inclus dans la revue systématique. Une étude a été séparée en deux bras d'intervention, amenant le total à 12 études mais 13 évaluations de l'impact du pharmacien.
- Dix études ont fait l'objet d'une analyse qualitative.
- Onze études ont fait l'objet d'une méta-analyse portant soit sur l'impact du pharmacien sur l'adhésion au traitement, soit sur l'impact du pharmacien sur la symptomatologie clinique.
- Les articles retenus avaient pour devis des études non aléatoires (17 %, 2/12) et des études aléatoires contrôlées (83 %, 10/12).
- Les études ont été analysées selon le protocole « intention-to-treat » (58 %, 7/12) et « per protocol » (42 %, 5/12).
- Les études provenaient des États-Unis (42 %, 5/12), du Moyen-Orient (25 %, 3/12), de l'Europe (16 %, 2/12) ou d'ailleurs (16 %, 2/12).
- Les interventions ont eu lieu dans des pharmacies communautaires (n = 6), en milieu ambulatoire (n = 3) ou dans un contexte de soins primaires (n = 3).
- Parmi les études, 19 types d'intervention pharmaceutique ont été recensés, notamment l'éducation thérapeutique (75 %, 9/12), la promotion à l'adhésion au traitement (67 %, 8/12), le suivi des réactions indésirables (67 %, 8/12) et le suivi des symptômes (67 %, 8/12). Nous remarquons aussi des interventions pharmaceutiques ayant pour véhicule des vidéos (16 %, 2/12) ou l'utilisation du modèle de prise de décision commune « shared decision making » (8 %, 1/12).
- L'adhésion au traitement est mesurée par des questionnaires soumis aux patients (27 %, 3/11), les dossiers pharmaceutiques (27 %, 3/11) ou encore le décompte des médicaments (46 %, 5/11).
- La symptomatologie clinique est évaluée à l'aide d'un questionnaire différent dans chaque étude, soit le mBDI, MADRS, SCL-13, SCL-20, K10, IDS, BIDS, BDI, BDI-II ou PHQ-9.

Interventions (voir tableau )

Méthode (voir tableau )

Suite du tableau sur la page suivante

Résultats principaux

Impact sur l'adhésion au traitement :

- Dix études sur 12 ont évalué l'adhésion au traitement.
- L'adhésion a été mesurée dans les cinq premiers mois de l'intervention et jusqu'à six mois après l'intervention.
- **Après moins de cinq mois de traitement**, la méta-analyse de huit études a montré une amélioration significative de l'adhésion à la suite de l'intervention du pharmacien (OR = 2,14, IC 95 % 1,58-2,89; $p < 0,01$). Le degré d'hétérogénéité de cette analyse est considéré comme modéré ($I^2 = 19,4 \%$, $p = 0,27$).
- **Après plus de cinq mois de traitement**, la méta-analyse de 10 études a montré une amélioration significative de l'adhésion à la suite de l'intervention du pharmacien (OR = 2,50; IC 95 % 1,62-3,86; $p < 0,01$). Cependant, cette analyse est très hétérogène ($I^2 = 81,44 \%$, $p > 0,001$).

Impact sur la symptomatologie clinique de la dépression :

- Dix études sur 12 ont évalué la symptomatologie clinique à partir d'un des questionnaires suivants : mBDI, MADRS, SCL-13, SCL-20, K10, IDS, BIDS, BDI, BDI-II ou PHQ-9.
- Une seule étude (Marques et coll. 2013) montre un impact clinique significatif : diminution du score BDI trois mois après l'intervention, -13,5 dans le groupe intervention vs -2,5 dans le groupe témoin, $p = 0,0275$.
- Six études montrent une amélioration clinique des symptômes de la dépression à la fois dans le groupe intervention et dans le groupe témoin.
- La méta-analyse associée à six études ne montre pas d'impact significatif avec l'implication du pharmacien. (OR = 1,04, $p = 0,911$).

Conclusion des auteurs

L'implication du pharmacien influe positivement sur l'adhésion au traitement par antidépresseurs chez les patients adultes ambulatoires. Cependant, il n'est pas possible de conclure sur l'amélioration des symptômes cliniques de la dépression. D'autres études sont nécessaires pour explorer davantage les relations entre les interventions pharmaceutiques, l'adhésion au traitement et les résultats cliniques de patients atteints de TDM.

Que retenir de cette étude ? (Y compris les limites et la validité externe)

Cette revue systématique met en évidence le rôle positif du pharmacien dans l'adhésion au traitement par antidépresseurs. Cependant, il est important de garder en tête que près de 30 % des études ont évalué l'adhésion au traitement à partir de questionnaires subjectifs. De plus, dans la majorité de ces études, il n'y avait aucun insu. Les pharmaciens pouvaient interagir avec les patients des groupes témoin et intervention, pouvant ainsi contaminer les deux groupes. De plus, les études incluses ont été réalisées sur plusieurs continents, dans plusieurs lieux d'intervention; les auteurs ont tenu compte de cet aspect dans le cadre de la sous-analyse. Par exemple, les études réali-



Interventions	Méthode
On peut déterminer 19 catégories d'intervention pharmaceutique différentes dans les études incluses : ■ Éducation thérapeutique (n = 9) ■ Promotion de l'adhésion au traitement (n = 8) ■ Suivi des réactions indésirables (n = 8) ■ Suivi des symptômes cliniques (n = 8) ■ Suivis téléphoniques (n = 5) ■ Fixer des objectifs thérapeutiques (n = 5) ■ Consultations en première ligne (n = 5) ■ Dépliants informatifs (n = 5) ■ Conseils aux patients (n = 4) ■ Soutien et conseils supplémentaires (n = 4) ■ Prescription de médicaments pour améliorer l'efficacité ou enrayer des effets indésirables (n = 3) ■ Ajustement du traitement pharmacologique selon un protocole (n = 3) ■ Faciliter l'accès à d'autres traitements (n = 2) ■ Vidéos éducatives (n = 2) ■ Gestion de la thérapie médicamenteuse (n = 2) ■ Coaching (n = 1) ■ Recommandations d'ajustement de traitement (n = 1) ■ Modèle de prise de décision commune « shared decision making session » (n = 1) ■ Utilisation de la méthode Dader, suivi pharmacothérapeutique (n = 1)	■ Revue de la littérature médicale réalisée à partir de trois bases de données : PubMed, Academic Search Premier et Cochrane Libraries, selon une stratégie de recherche mise au point dans la méta-analyse de Rubio-Valera et coll. 2011²³. ■ Une deuxième recherche a été effectuée pour inclure les articles traitant de symptomatologie. ■ La sélection des articles a été faite par les deux auteurs et les données ont été vérifiées indépendamment. ■ La qualité des études a été évaluée avec l'outil « Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias » ■ Principaux critères d'inclusion : ■ Étude avec des patients de plus de 17 ans ■ Étude avec des patients atteints de dépression majeure ■ Étude avec des patients prenant un traitement par antidépresseurs ■ Étude avec un groupe témoin pris en charge par les soins usuels ■ Essais cliniques randomisés ou non ■ Étude évaluant l'impact du pharmacien ■ Étude évaluant l'adhésion et la symptomatologie ■ Principaux critères d'exclusion : ■ Étude dans laquelle les interventions n'étaient pas réalisées par des pharmaciens ■ Étude avec des patients hospitalisés

sées au Moyen-Orient ont une estimation de l'effet très importante (OR = 4,05; IC 95 % 2,08-7,87; $p < 0,01$). En se rappelant que le comparateur est assigné aux soins pharmaceutiques usuels, il est légitime de se poser des questions sur les soins offerts dans cette région ou sur les facteurs associés à la population étudiée. Pour se convaincre de l'impact positif du pharmacien, les auteurs proposent une sous-

analyse incluant seulement les études américaines, lesquelles se rapprochent davantage du contexte de soins québécois. Dans cette sous-analyse, on note également une différence significative : OR = 1,81; IC 95 % 1,36-2,41; $p < 0,01$.

Alors que la revue montre un impact positif sur l'adhésion au traitement, l'impact positif du pharmacien n'est pas démontré pour la symptomatologie de la dépression. C'est un résultat qui va à l'encontre des anciennes preuves issues de la revue de la littérature scientifique de Rubio-Valera et coll. de 2011 et de la revue systématique de Ho et coll. de 2016^{10,11}. Cette différence peut s'expliquer par l'inclusion de six études supplémentaires dans l'étude de Readdean et coll., qui présentent des résultats moins positifs sur la contribution du pharmacien. De plus, dans cette présente étude, les suivis cliniques s'étalaient jusqu'à six mois de suivi postintervention, alors que, dans l'étude de Ho et coll., le suivi s'étendait sur une période plus longue. Il est reconnu qu'il existe un délai pour observer l'efficacité d'un antidépresseur et qu'en moyenne plusieurs essais thérapeutiques peuvent être nécessaires avant d'atteindre une rémission; ainsi, il est possible qu'une période de temps plus limitée pour le suivi ne permette pas d'évaluer entièrement la qualité de l'effet. En effet, l'étude STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), publiée en 2010 et incluant 2876 patients, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des traitements antidépresseurs. Les résultats montrent que, pour plus de la moitié des patients, la rémission nécessitait au moins deux essais thérapeutiques de huit semaines et que, pour près de 30 % d'entre eux, elle n'était pas atteinte, même après quatre essais thérapeutiques¹². L'impact du pharmacien sur les symptômes de la dépression peut donc être difficile à démontrer compte tenu de la complexité de cette pathologie, de sa récurrence et des nombreux éléments de mesure subjectifs.

Liens avec la pratique

Selon l'Association des pharmaciens du Canada, les pharmaciens ont un impact important sur la santé mentale de leur communauté. Une édition de la revue *Translator*, publiée en 2015, met en évidence quelques rôles pertinents du pharmacien, incluant le dépistage de la dépression¹³. Wong et coll. ont évalué en pharmacie communautaire différents outils et questionnaires en santé mentale, incluant le PHQ-9, le Beyond-blue Depression Checklist ou le WHO-5, pour faciliter l'orientation de patients vers des médecins ou des psychologues¹⁴. Bien que le dépistage semble être une mesure coût-efficace, la stigmatisation associée aux maladies mentales demeure un obstacle important à cette orientation vers d'autres professionnels, et le pharmacien doit bâtir une relation de confiance avec ses patients pour y arriver. Des pharmaciens de Nouvelle-Écosse ont participé au programme d'éducation thérapeutique « More Than Meds » qui inclut des

simulations de cas, une revue des ressources disponibles sur le terrain et des groupes de discussion en compagnie de patients atteints de maladies mentales, afin d'améliorer leur capacité de prise en charge. L'étude montre que les pharmaciens formés à cette approche étaient plus aptes à conseiller une patiente mystère atteinte de problèmes de santé mentale que les pharmaciens non formés^{15,16}.

Avec la mise en place du doctorat professionnel en pharmacie, les contenus ont été revus en profondeur afin, notamment, d'intégrer davantage de compétences non seulement en communication, mais également en gestion de crise, en maîtrise des émotions, en gestion de situations difficiles et en prévention du suicide. Ces changements s'avèrent très opportuns compte tenu que plusieurs pharmaciens ne se sentent pas à l'aise avec des patients atteints de troubles de santé mentale^{17,18}.

En avril 2012, l'Institut national de santé publique du Québec, en collaboration avec le CR-CHUM et l'Université de Sherbrooke, a mis au point un outil appelé « Faire face à la dépression au Québec », soit un protocole pour les intervenants de première ligne¹⁹. On y trouve entre autres des indications pour le dépistage du TDM et des outils nécessaires au suivi thérapeutique des patients. L'outil met en valeur les multiples sphères de traitement, incluant les thérapies psychologiques, les mesures non pharmacologiques, les saines habitudes de vie et l'encadrement des thérapies médicamenteuses. On y souligne l'importance des soins centrés sur le patient pour que « la personne atteinte de dépression [soit] habilitée et soutenue de manière à gérer sa santé et ses soins [et qu'elle] puisse devenir un acteur central de la prise en charge ».

En octobre 2017, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec a publié un protocole d'ajustement pour le traitement du trouble dépressif caractérisé (soit l'équivalent du TDM) et une ordonnance individuelle type pour l'ajustement d'un antidépresseur de première intention en vue du suivi d'un trouble dépressif caractérisé²⁰. Ce protocole et cette ordonnance ne visent que l'infirmière clinicienne pour le moment et reposent notamment sur l'utilisation de questionnaires. L'ajustement de l'antidépresseur ne peut être effectué que chez des patients détenant au préalable une ordonnance médicale initiale. Rappelons que l'exercice infirmier inclut l'évaluation de la condition physique et mentale d'une personne symptomatique²¹.

En pharmacie, la prise en charge de patients atteints de troubles mentaux devrait favoriser, lorsque requis, l'utilisation d'un bureau fermé pour assurer des échanges et des soins de meilleure qualité. En vertu de l'entente entre l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires et le ministère de la Santé et des Services sociaux, les règles 10 et 11 permettent une rémunération associée à l'utilisation de l'opinion pharmaceu-

tique ainsi que celle relative à l'inobservance, toutes deux applicables chez des patients atteints de troubles de santé mentale²². Le tarif défini dans l'annexe III prévoit une rémunération de 19,76 \$ pour ces services.

Que faire ?

- Se mettre en action auprès de cette population;
- Ne pas stigmatiser les patients atteints de troubles mentaux;
- Identifier, au sein de son équipe, les personnes les plus aptes à communiquer avec eux;
- Établir une relation de confiance avec les patients et acquérir des aptitudes de communication adaptées;
- Participer au dépistage des patients dépressifs en tout temps, pas seulement durant la période hivernale;
- Évaluer l'adhésion (la persistance et l'observance) des patients;
- Utiliser des outils et des questionnaires adéquats;
- Prévenir et gérer les effets indésirables associés aux antidépresseurs;
- Assurer un suivi de la thérapie médicamenteuse et de la réponse au traitement. ■

Références

Les références en gras indiquent au lecteur les références principales de l'article, telles que choisies par les auteurs.

1. Office québécois de la langue française. Dépression. Le grand dictionnaire terminologique [En ligne.] http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=17488545 (Site visité le 9 mars 2018.)
2. Organisation mondiale de la Santé. La dépression. [En ligne.] <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression> (Site visité le 9 mars 2018).
3. Organisation mondiale de la Santé. Rapport sur la santé dans le monde. Une personne sur quatre souffre de dépression. [En ligne.] http://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/fr/ (site visité le 28 août 2018).
4. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Wang JL, McDonald K, Bulloch AG. Descriptive epidemiology of major depressive disorder in Canada in 2012. Can J Psychiatry 2015; 60(1): 23-30.
5. Canadian Mental Health Association. Information rapide : La santé mentale/la maladie mentale. [En ligne.] <https://cmha.ca/information-rapide-la-sante-mentale-la-maladie-mentale/> (Site visité le 9 mars 2018).
6. The Conference Board of Canada. Unmet Mental Health Care Needs Costing Canadian Economy Billions [En ligne.] http://www.conferenceboard.ca/press/newsrelease/16-09-01/unmet_mental_health_care_needs_costing_canadian_economy_billions.aspx (Site visité le 9 mars 2018.)
7. Renn BN, Areán PA. Psychosocial Treatment Options for Major Depressive Disorder in Older Adults. Curr Treat Options Psychiatry 2017; 4(1): 1-12.
8. Statistique Canada. Consommation de médicaments sur ordonnance chez les Canadiens de 6 à 79 ans. Statistique Canada. [En ligne.] <https://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2014006/article/14032-fra.htm> (Site visité le 9 mars 2018.)

9. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. *Portrait de l'usage des antidépresseurs chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec*. Janvier 2011. [En ligne.] <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Etudes/CdM-Portrait-antidépresseurs-201101.pdf> (Site visité le 9 mars 2018.)
10. Rubio-Valera M, Chen TF, O'Reilly CL. New roles for pharmacists in community mental health care: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(10): 10967-90.
11. Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, Tangiisuran B, Jacob SA. **Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: A systematic review.** *J Affect Disord.* 2016; 193: 1-10.
12. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: A review. *Can J Psychiatry* 2010; 55(3): 126-35.
13. **Canadian Pharmacists Association. The Role of Pharmacists improving Community Mental Health. The Translator Winter 2015.** [En ligne.] https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/education-practice-resources/Translator%20Winter_V9_Issue4_2015.pdf (Site visité le 9 mars 2018.)
14. Wang, I.; Dopheide, J.A.; Gregerson, P. Role of a psychiatric pharmacist in a Los Angeles «Skid-Row» safety-net clinic. *J Urban Health* 2011; 51: 167-72.
15. Murphy AL, Gardner DM, Martin-Misener R, Naylor T, Kutcher SP. Partnering to enhance mental health care capacity in communities: A qualitative study of the More Than Meds program. *Can Pharm J (Ott)* 2015; 148(6): 314-24.
16. **More Than Meds Research Group.** [En Ligne.] <http://www.morethanmeds.com/> (Site visité le 9 mars 2018.)
17. Phokeo V, Sproule B, Raman-Wilms L. Community pharmacists' attitudes toward and professional interactions with users of psychiatric medication. *Psychiatr Serv.* 2004; 55(12): 1434-6.
18. Scheerder G, De Coster I, Van Audenhove C. Pharmacists' role in depression care: A survey of attitudes, current practices, and barriers. *Psychiatr Serv.* 2008; 59(10): 1155-60.
19. **Fournier, L., Roberge, P., Brouillet, H. (2012) – Faire face à la dépression au Québec. Protocole de soins à l'intention des intervenants de première ligne. Montréal : Centre de recherche du CHUM.** [En ligne.] https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1509_FaireFaceDepressionQc_ProtoSoinsIntervIreLigne.pdf (Site visité le 9 mars 2018.)
20. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec. *Trouble dépressif caractérisé.* [En Ligne.] <https://www.inesss.qc.ca/en/activities/collective-prescriptions/protocoles-medicaux-et-ordonnances-nationales/trouble-depressif-caracterise-majeur.html> (Site visité le 9 mars 2018.)
21. LégisQuébec. *Loi sur les infirmières et infirmiers. Article 36.1o.* [En ligne.] <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/I-8> (Site visité le 9 mars 2018.)
22. Entente MSSS-AQPP. *Manuel des pharmaciens. 2015-2018.* [En ligne.] <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/260-pharmaciens/ententeaqppmsss2015.pdf> (Site visité le 9 mars 2018.)
23. Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Magdalena-Belio J, et coll. Effectiveness of pharmacist care in the improvement of adherence to antidepressants: A systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2011;45(1):39-48.

15. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- Les antidépresseurs font partie des médicaments les plus prescrits au Canada chez les 25-79 ans au regard des données récoltées de 2007 à 2011.
- L'OMS estime qu'en 2020 la charge mondiale associée à la dépression atteindra le deuxième rang en termes de morbidité.
- Au Canada, une personne sur dix vivra un épisode dépressif dans sa vie.
- D'après le rapport du Conseil du médicament du Québec, la persistance au traitement est de 65 % après un an chez les nouveaux utilisateurs.
- La perte de productivité engendrée par la dépression coûterait 32,3 milliards \$ par année, selon un rapport du Conference Board of Canada publié en 2016.

16. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- La revue systématique de Readdean et coll. évalue l'impact du pharmacien sur l'adhésion au traitement et la symptomatologie clinique.
- L'étude de Readdean et coll. permet de conclure sur l'impact positif du pharmacien concernant la symptomatologie clinique.
- L'étude STAR*D a montré que chez environ 50 % des patients, au moins deux essais thérapeutiques étaient nécessaires pour obtenir une rémission et que, pour près de 30 % des patients, elle n'était pas atteinte, même après quatre essais thérapeutiques.
- L'évaluation de l'adhésion au traitement a été faite à partir de questionnaires dans environ 30 % des études incluses dans la revue de Readdean et coll.
- L'étude menée par le groupe More than Meds a montré les bienfaits d'entraîner et de former les pharmaciens à communiquer avec les patients atteints de trouble de santé mentale.



Québec
Pharmacie
La référence en formation continue

Annoncez-vous!

Communiquez avec **Nancy Dumont**

514 500-1122

envoyer un courriel



Victoriaville

**PHARMACIEN(NE)
TEMPS PARTIEL (25 HRS)**

- 1 soir par semaine
- 1 fin de semaine sur 3
- cotisation de l'ordre payée
- assurances payées et autres avantages sociaux concurrentiels
- clientèle agréable
- support technique approprié
- infirmière sur place 2 fois par semaine pour gestion des maladies chroniques et autres services.

Contactez Isabelle Mallette

819 604-7744

524140@uniprix.com

DEVENEZ MEMBRE DE
NOTRE
ÉQUIPE

Salaires compétitifs, excellents avantages sociaux et occasions de carrière



Depuis plus de 10 ans, les pharmacies Grégoire Arakelian (PGA) offrent des postes stimulants à des pharmaciens qui cherchent à faire une différence dans la vie de leurs patients. Venez vous joindre à notre équipe de près de 80 pharmaciens. Dès le printemps 2019, nous ferons découvrir notre vision de la pharmacie à la population de Trois-Rivières.

Visitez-nous en ligne au
www.pharmaga.com

PHARMACIEN-CHEF, PHARMACIEN ET ATP (TEMPS PLEIN ET PARTIEL) POUR TROIS-RIVIÈRES

- Pratique axée sur les soins pharmaceutiques et les suivis thérapeutiques (Prise en charge de maladies chroniques, Loi 41, vaccination,...)
- Horaire de travail agréable avec chevauchement de pharmaciens
- Présence d'ATP formés en tout temps
- Salaires très compétitifs
- Avantages sociaux entièrement assumés par le propriétaire (à partir de 24h/sem)
- Fonds de pension
- Programme de boni
- Allocations pour formation continue (clinicien associé bienvenu)
- Lundi au vendredi: 10 h à 20 h 30, Samedi: 9 h à 18 h, Dimanche: 10 h à 17 h

**CONTACTEZ-NOUS
POUR D'AUTRES OPPORTUNITÉS**

Suivez le rythme de l'actualité

**Abonnez-vous dès maintenant
ProfessionSanté.ca**

L'ACTUALITÉ
médicale
L'INFOLETTRE DES MÉDECINS

L'actualité
pharmaceutique
L'INFOLETTRE DES PHARMACIENS





Québec Pharmacie

La référence en formation continue

ÉQUIPE ÉDITORIALE

DIRECTION

ÉDITRICE EXÉCUTIVE, GROUPE SANTÉ

Caroline Bélisle

cbelisle@ensembleiq.com

RÉDACTRICE EN CHEF

Céline Léveillé-Imbeault, B. Pharm., M. Sc.

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT

Christophe Augé, M. Sc., Ph. D.

DIRECTEUR ADJOINT DE LA RÉDACTION

Christian Leduc

DIRECTEUR ARTISTIQUE

Dino Peressini

CHEF DE PUPITRE WEB

Anne Hébert

COMITÉ DE RÉDACTION

À vos soins

Christophe Augé, pharmacien, M. Sc., Ph. D.

Sophie Grondin, B. Pharm., M. Sc.

Place aux questions

Sandra Bélanger, B. Pharm.

Geneviève Tirman, B. Pharm., diplôme de
2^e cycle en pharmacie communautaire

À votre service sans ordonnance

Nancy Desmarais, B. Pharm., diplôme de
2^e cycle en pharmacie communautaire

Julie Martineau, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Alice Collin, B. Pharm., DESS, M. Sc.

Les pages bleues

Caroline Morin, B. Pharm., M. Sc.

Delphine Rochefort, Pharm. D., MBA

Thi Thanh Yen Nguyen, B. Pharm. DESS

Avez-vous entendu parler de...

Mathieu Tremblay, Pharm. D., Ph. D.

Pharmacovigilance

Nouzha El Ouazzani, B. Pharm., M. Sc.

Intervenir

Jean-François Bussièrès, B. Pharm., M. Sc., MBA

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES
MONTRÉAL

Pauline Shanks

pshanks@ensembleiq.com

Nancy Dumont

ndumont@ensembleiq.com

DIRECTEURS DE COMPTES
TORONTO

Norman Cook

ncook@ensembleiq.com

Marty Rissin

mrissin@ensembleiq.com

Scott Tweed

stweed@ensembleiq.com

DIRECTRICE DU MARKETING

Alexandra Voulu

DIRECTEUR, SERVICES DE PRODUCTION
ET CONCEPTION

Derek Estey

GESTIONNAIRE DE LA PRODUCTION

Lisette Pronovost

DIRIGEANTS ENSEMBLEIQ

PRÉSIDENT DU CONSEIL
D'ADMINISTRATION

Alan Glass

PRÉSIDENT ET CHEF DE
LA DIRECTION

David Shanker

DIRECTEUR DE L'EXPLOITATION
ET DIRECTEUR FINANCIER

Richard Rivera

DIRECTEUR DE LA MARQUE

Korry Stagnito

PRÉSIDENTE, ENSEMBLEIQ
CANADA

Jennifer Litterick

PRÉSIDENT DES SOLUTIONS
D'ENTREPRISE

Terese Herbig

DIRECTEUR DU NUMÉRIQUE

Joel Hughes

DIRECTRICE DES RESSOURCES
HUMAINES

Jennifer Turner

VICE-PRÉSIDENTE SENIOR,
INNOVATION

Tanner Van Dusen

SERVICE DE GESTION DES ABONNEMENTS

1425, boul. René-Lévesque Ouest, local 202, Montréal (Québec) H3G 1T7

Pour nous joindre : 1 844 694-4422. Téléc. : 1 844 815-0700

quebecpharmacie@professionsante.ca

Québec Pharmacie est diffusée 8 fois l'an.

Dépôt légal : Bibliothèque nationale du Québec,
Bibliothèque nationale du Canada ISSN 0826-9874.

Toutes les annonces de produits pharmaceutiques sur ordonnance ont été
approuvées par le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique.





Québec Pharmacie

*vous remercie et
vous donne rendez-vous pour
le numéro d'octobre 2018.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !



cleduc@ensembleiq.com