



L'ENCEPHALE

19 au 21 janvier 2022

PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS



TDAH « résistant »

approche pharmacologique chez l'adulte

Sébastien Weibel

Strasbourg





Nom : Sébastien WEIBEL, Strasbourg

☒ Je déclare les liens d'intérêt potentiel suivants :

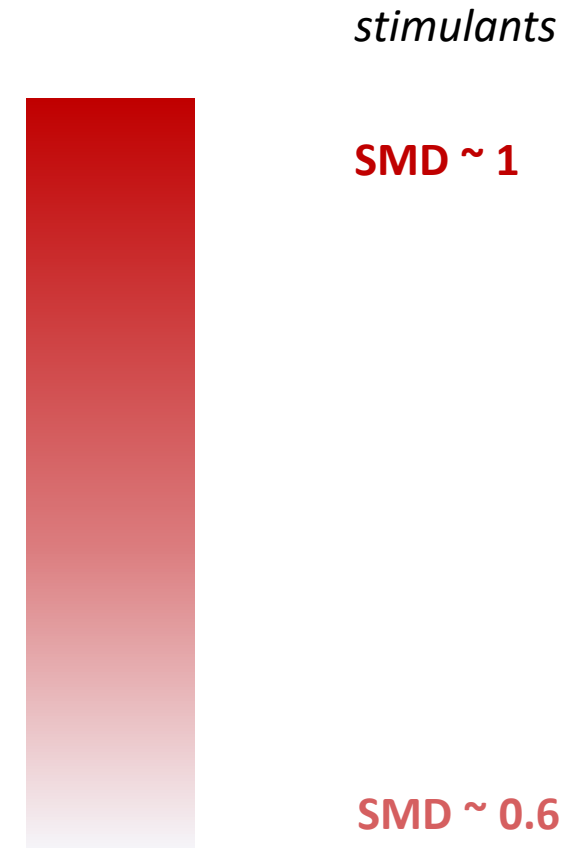
invitation congrès (inscription et frais de voyage) : HAC, JANSSEN, Otsuka Pharmaceutical France

« Résistance » ?



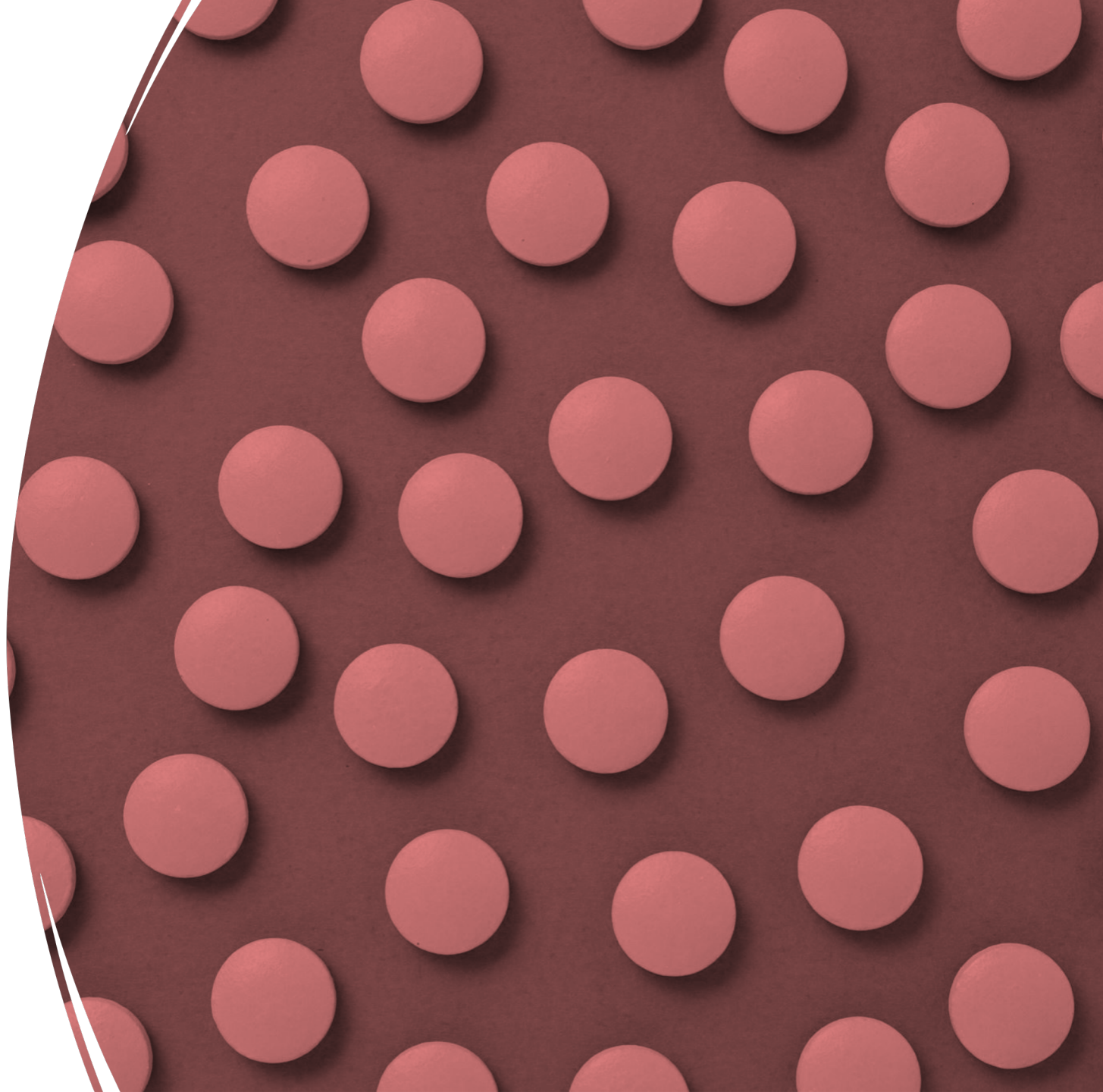
- ➔ raisonnement thérapeutique parfois contre-intuitif
- ➔ stimulants dans le TDAH :
taille d'effet importante (~1), taux réponse élevé (70-80%)

- attention, distractibilité et concentration
- hyperactivité
- impulsivité
- organisation et procrastination
- régulation émotionnelle :
 - colère, agressivité, irritabilité
 - labilité émotionnelle



plan

- prendre en charge les **comorbidités** chez l'adulte
- les **réponses « atypiques »** aux stimulants
- **optimisation** du méthylphénidate
- prendre en charge une **mauvaise tolérance**
- **traitements alternatifs** au méthylphénidate
- **associations** de traitements





**prendre en compte les
comorbidités**

1. mauvaise réponse au MPH = ce n'est pas un TDAH

- penser à corriger le diagnostic si nécessaire !
- pathologie somatique : chez sujet plus âgé ++
 - méningiome, pathologie inflammatoire...
- trouble psychiatrique
 - dépression, trouble psychotique...

2. mauvaise réponse = autre trouble associé au TDAH

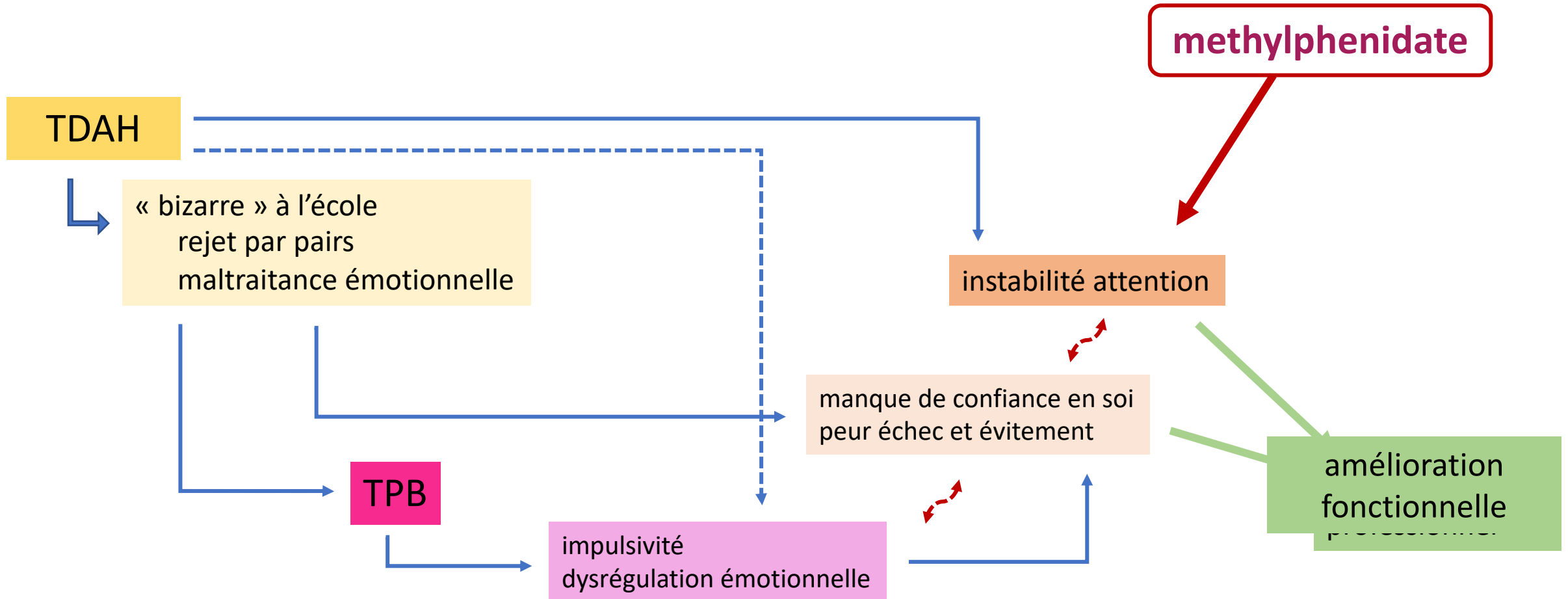
- troubles du sommeil penser au SAOS, retard de phase, privation sommeil
- troubles dépressifs quelle est l'origine du trouble de la concentration ?
- troubles anxieux
- trouble bipolaire diagnostic parfois subtil :
excitation maniaque intermittente chez un patient hyperactif
- troubles de l'usage des substances les résistances chez les usagers de stimulants ?
- trouble du spectre de l'autisme difficultés à distinguer symptômes TDAH/TSA
- troubles de la personnalité

associations acceptables avec le MPH

- méthylphénidate :
 - pas d'impact sur cytochrome P450
 - peu lié aux protéines plasmatiques
- possibilités d'association
 - antidépresseurs (mais attention aux IRSNa)
 - lithium
 - anticonvulsivants
 - antipsychotiques atypiques

Jaeschke et al. 2021

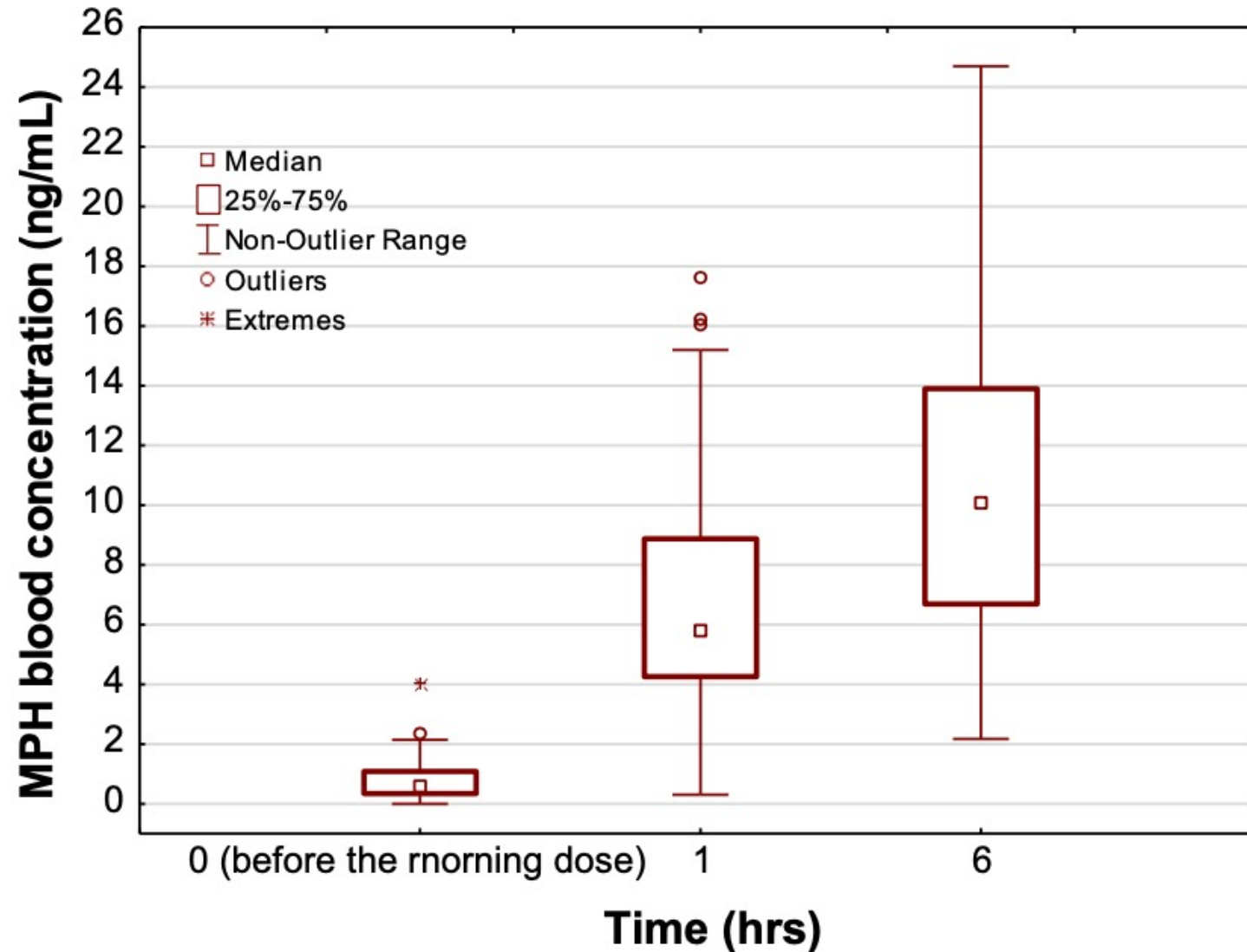
comorbidités : penser « processuel » ?





réponses atypiques aux stimulants

variabilité interindividuelle de la réponse au méthylphénidate



dosage de méthylphénidate
chez des patients ayant obtenu
une **bonne réponse clinique**
avec MPH-OROS

dose moyenne : 72 mg/j
[18-180mg]
1,0 mg/kg/j

pharmacocinétique

MPH est métabolisé en acide ritalinique par carboxylesterase 1 (CES1 A1)
biodisponibilité : 25 %

Stevens et al. 2010
Bonvicini et al. 2016

- réponse à doses élevées
- effet court

pharmacodynamique

pas de données claires sur variabilité de réponse
données de pharmacogénétiques non reproduites chez adultes
résultats inconsistants (ex. SLC6A3 = DAT1)
désensibilisation / downregulation

Bruxel et al. 2014
Rovaris et al. 2014

- perte d'effet après bonne réponse initiale
- diminution progressive efficacité
- réponse à doses élevées

optimisation du méthylphénidate

- souvent la seule option facilement disponible...
- importance d'une titration
 - classiquement :
 - avec LP
 - paliers de 10 à 20 mg
- se baser sur réponse clinique
 - « la dose au-delà de laquelle il n'y a plus d'amélioration »
 - « la dose la plus faible nécessaire pour obtenir une réponse thérapeutique optimale »
- en cas de non-réponse : **refaire une titration**

Castells et al. 2011

re-titration

en cas de mauvaise réponse/tolérance

- mieux identifier les effets secondaires : ex. irritabilité en début de traitement
- distinguer effet du traitement et contingences externes
- sur un mode psychoéducatif/auto-observation

jour	traitement	sommeil la veille	pb concen- tration 0-5	oublis 0-5	colère 0-5	effets secondaires	notes
dim 4.10	RITALINE LP 10 2 à 11h pas 2 ^e prise	9h (jusqu'à 11H)	1 pas gd chose à faire	3	4 le soir ++	maux de tête	du mal à faire quelque chose couché tard la veille
lun 5.10	RITALINE LP 10 2 à 8h 2 à 13h	moyen 6h	3	3	1	bouche un peu sèche	mieux pour le travail pas énervé à la maison en fin d'AM pas de palpitations

optimisation du méthylphénidate

tenter une forme LP après l'autre ?

	composition	durée d'action	forme	Dosages	Indication officielle (AMM)
RITALINE LP	50%LI–50%LP	8h	gélule	10-20-30-40	Adulte (début) Enfant
RITALINE LI	100% LI	4h	comprimé	10	Enfant
CONCERTA	22%LI–78%LP	10h	comprimé	18-36-54	Adulte (continuation après adolescence) Enfant
METHYLPHENIDATE MYLAN	22%LI–78%LP	8h	comprimé	18-36-54	Adulte (continuation après adolescence) Enfant
MEDIKINET LM	50%LI–50%LP	8h	gélule	5-10-20-30-40	Adulte (continuation après adolescence) Enfant
QUASYM LP	30%LI–70%LP	8h	gélule	10-20-30	Enfant

tenter une forme LP après l'autre ?

- **stratégie qui sera la plus utilisée en pratique**
- pas de rationnel très clair
- permet
 - de tester des répartitions différentes sur la journée
 - autre système LP
 - refaire une titration avec le patient
 - tenter dans un autre moment (amélioration trouble associé, changement environnemental)
- quelques « histoires de chasse »
- souvent plus « sécurisant » de faire plusieurs essais avec dose max. recommandée, avant de monter à des doses hors-AMM

optimisation du méthylphénidate

- monter les doses
 - jusqu'à combien ?
cas décrits > 200 mg/ j (Stevens et al. 2010)
 - quelles sont les limites ?
 - pharmacologiques
 - réglementaires
 - représentations
- ne pas oublier les doses multiples
 - en cas de symptômes marqués : une couverture de traitement sur 12-16h est utile
 - répéter les doses LP : souvent 2 par jour
 - dose starter ?



**prendre en charge une
mauvaise tolérance**

faire face à des effets secondaires intolérables

- | | |
|---|--------|
| • diminution de l'appétit | ~ 20 % |
| • sécheresse de la bouche | ~ 15 % |
| • palpitations cardiaques | ~ 13 % |
| • tachycardie (en moyenne + 2mmHg et 5 bpm) | ~ 6 % |
| • agitation | ~ 10 % |
| • nervosité | ~ 10 % |
| • insomnie | |
| • dépression | ~ 5 % |

éviction caféine et boisson énergisantes ?
propranolol ?

anxiété au pic/fin de dose
traiter troubles anxieux ?
« lisser » la distribution ?

parfois effets spécifique du MPH
ou de l'une des formes ?

stratégie « pause et titration »

- arrêter le MPH pendant quelques semaines
- observer les changements
- évaluer comorbidités
- re-faire titration
 - auto-observation
 - plus lente



**traitements
alternatifs**

autorisation d'accès compassionnel AAC

anciennement ATU

hospitaliers uniquement

- atomoxetine (STRATTERA)
- lisdexamphétamine (ELVANSE)
- dexamphétamine (ATTENTIN)

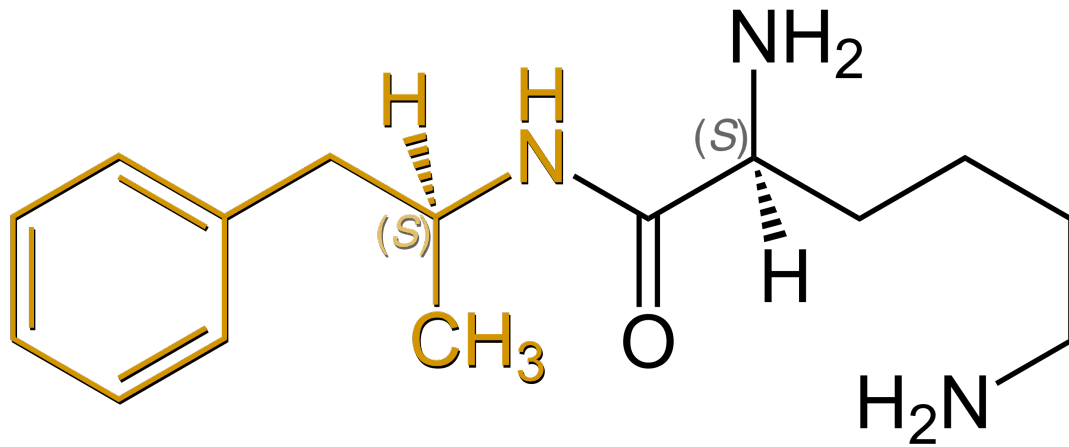


atomoxetine

- inhibiteur NET
- AAC nominative, avec indication pour TDAH adulte
- souvent efficacité un peu moindre que MPH
- titration : 25 – 80 mg/j (parfois plus)
- nécessité d'attendre quelques semaines avant d'avoir le plein effet

lisdexamfetamine

ELVANSE : Europe
VYVANSE : USA

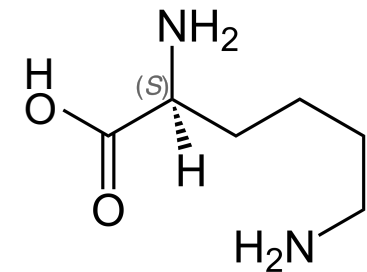


LDX = prodrogue inactive

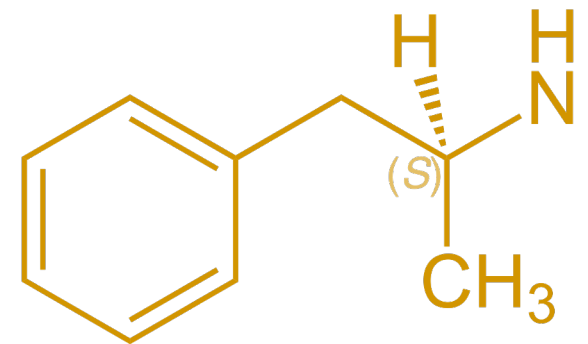
- inactive sur sites de liaison de amphétamine
- pas substrat des cytochromes P450
- ne passe pas BHE



hydrolyse
aminopeptidase cytosolique ?



L-lysine



dexamphétamine

lisdexamfetamine : avantages théoriques

- amphétamine :
 - en plus de l'inhibition DAT et NET (comme MPH)
 - inhibiteur VMAT2 (Vesicular MonoAmine Transporter 2)
 - agoniste TAAR1 (Trace Amine-Associated Receptor 1)
- longue durée d'action : 14 heures (avec une seule prise le matin)
- la libération LP ne dépend pas de facteurs digestifs (ex. pH estomac)
- **AAC** : pour continuation de traitement : difficile de l'obtenir
- stratégie variable dans recommandations (US vs. NICE)
- supériorité amphétamines sur MPH évoquée, mais pas univoque

dexamphétamine

- AAC pour narcolepsie
- uniquement forme libération immédiate
- réglementation impose surveillance cardiologique stricte

peu d'alternatives...

- autres amphétamines non disponibles
- bupropion : inhibiteur DAT / NET
- antidépresseurs IRSNa / tricycliques
- agonistes α_{2A} : guanfacine, clonidine
- antipsychotiques atypiques
- modafinil
- autres : solriamfetol
- molécules non commercialisées :
 - mazindol : inhibiteur SERT NET DAT
 - viloxazine (ex. Vivalan) : inhibiteur NET, antago 5HT2B, ago 5HT2C

Wilens et al. 2005

Battleday et al. 2016
Arnold et al. 2014

Wigal et al. 2018
Edinoff et al. 2021



**associations de
traitements**

associations de traitements

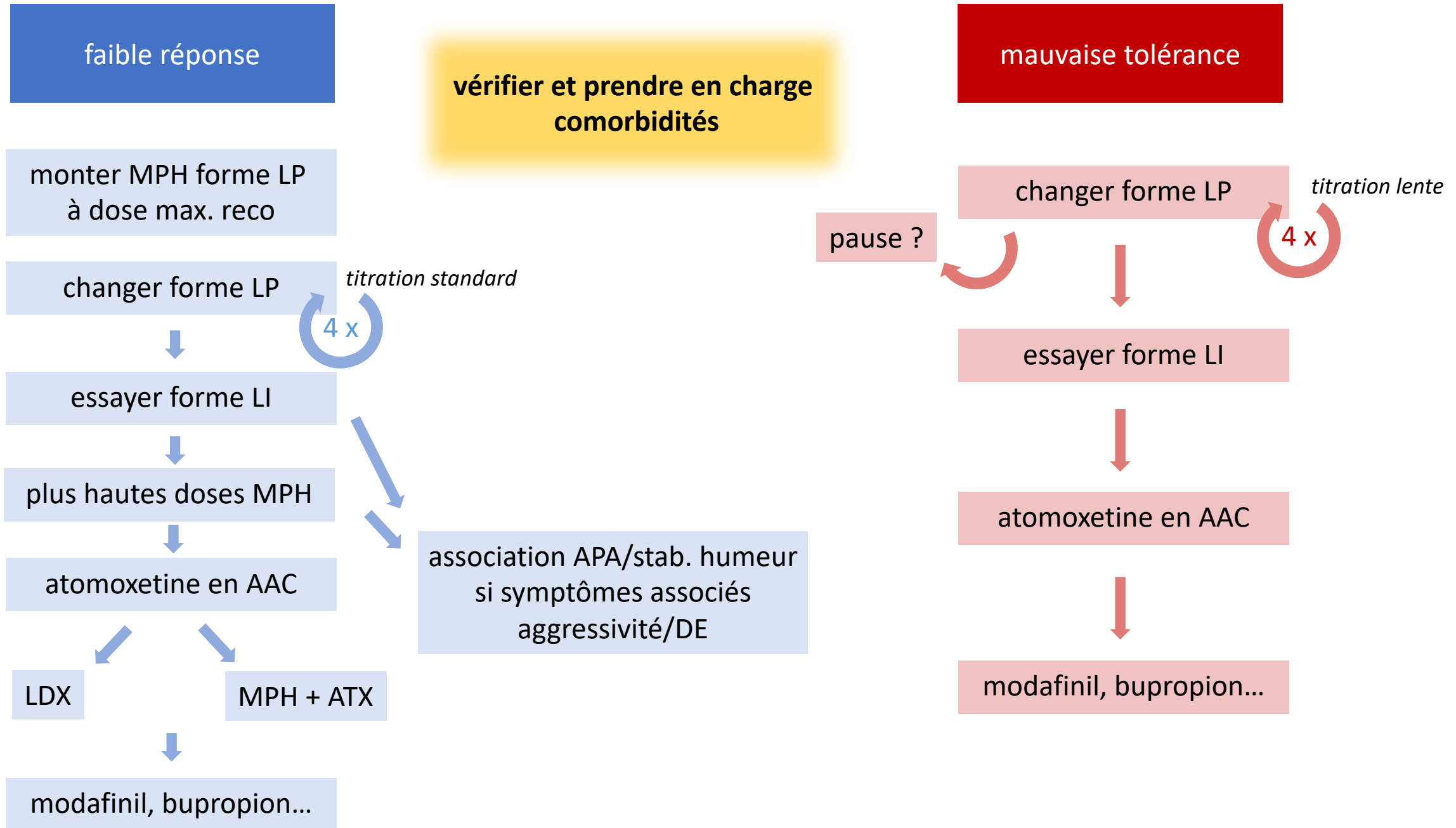
- quel rationnel ? **Pas de RCT chez l'adulte**
- quels symptômes persistants ?

symptômes
TDAH

- MPH + agonistes α_{2A} : le plus logique, mais pas disponible
- MPH + atomoxetine Ozbaran et al. 2015 ; Carlson et al. 2007 (enfants)

symptômes
agressivité
/ DE

- MPH + APA (risperidone) Bladder et al. 2021 (enfants)
- MPH + divalproex



TAKE HOME MESSAGE



cibler les **comorbidités** ++



optimiser le méthylphénidate



tenter **plusieurs formes LP** : re-titration



faire appel à **centre spécialisé + concertation** en cas de :

- hautes doses
- AAC (atomoxetine essentiellement)
- associations thérapeutiques rarement, sauf si comorbidités



*les patients qui ne répondent pas de manière optimale...
...risquent de ne pas persévérer...*

merci pour votre attention !

