

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 22

24 février 2020

ML
1590

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments contre le TDAH	p. 171
En bref – Tafamidis (<i>Vyndaqel; Vyndamax</i>) dans la cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine	p. 178

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)
Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 22 (ML 1590)

24 février 2020

ML
1590

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre le TDAH	p. 171
En bref – Tafamidis (Vyndaqel; Vyndamax) dans la cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine	p. 178

► Médicaments contre le TDAH

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental chronique diagnostiqué chez jusqu'à 10 % des enfants d'âge scolaire au Canada et aux États-Unis et qui persiste fréquemment à l'âge adulte^{1,2}. Une étude menée auprès d'une vaste cohorte danoise a révélé que le TDAH était associé à un taux de mortalité plus élevé chez les enfants, les adolescents et les adultes, principalement en raison d'accidents³. Le traitement pharmacologique du TDAH chez les enfants réduit le risque d'usage abusif de drogues à l'adolescence, et l'emploi de médicaments contre le TDAH chez les adultes est associé à une réduction du risque de criminalité et d'accidents de la route graves⁴⁻⁶. Les médicaments homologués par Santé Canada et la FDA dans le traitement du TDAH apparaissent au Tableau 1.

THÉRAPIES COMPORTEMENTALES

La formation des parents en matière de gestion du comportement et/ou les interventions comportementales en classe sont recommandées par la Société canadienne de pédiatrie et l'*American Academy of Pediatrics* en première intention chez les enfants d'âge préscolaire atteints de TDAH. La médication est le traitement de première intention chez les enfants de 6 à 12 ans et les adolescents, mais la formation familiale et scolaire et les thérapies comportementales sont fortement recommandées en appoint aux médicaments. Les enfants qui suivent une thérapie comportementale répondent parfois à des doses plus faibles de médicaments contre le TDAH que les enfants sous médicaments seulement^{7,8}.

STIMULANTS

Tous les stimulants utilisés dans le traitement du TDAH sont inscrits à l'annexe III des substances contrôlées (annexe II aux É.-U.; potentiel d'usage abusif le plus élevé; usage médical reconnu).

MÉTHYLPHÉNIDATE – Le méthylphénidate s'est révélé efficace pour atténuer les symptômes du TDAH chez les enfants et les adultes.

Les présentations de méthylphénidate à **action brève** (*Ritalin* et autres) sont rapidement absorbées; les effets sur le comportement s'observent dans les 30 à 60 minutes

Résumé : Médicaments contre le TDAH

Thérapies comportementales

- La formation des parents en matière de gestion du comportement et/ou les interventions comportementales en classe sont les thérapies de première intention auprès des enfants d'âge préscolaire et elles sont fortement recommandées en complément aux médicaments chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents.

Stimulants

- Les stimulants, qui sont inscrits à l'annexe III des substances contrôlées (annexe II aux É.-U.), sont les médicaments de choix du traitement du TDAH chez les enfants d'âge scolaire, les adolescents et les adultes. Certains patients répondent mieux aux amphétamines qu'au méthylphénidate et vice versa.
- Les présentations à action prolongée, qui contiennent généralement des composants à libération immédiate et à libération prolongée, sont dorénavant la norme de soins. Une présentation à action brève peut être ajoutée pour améliorer la maîtrise des symptômes tôt le matin ou pour prolonger la durée d'action en après-midi.
- Les effets indésirables courants sont perte d'appétit, douleur abdominale, céphalées et troubles du sommeil. Des symptômes psychotiques, des événements cardiovasculaires, ainsi qu'un usage abusif et dépendance peuvent survenir.
- L'emploi prolongé est associé à une réduction de la taille adulte.

Non-stimulants

- Les agonistes α_2 clonidine et guanfacine ainsi que l'inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline atomoxétine atténuent les symptômes du TDAH, mais ils sont moins efficaces que les stimulants. Ils peuvent être utilisés en association avec des stimulants ou lorsque les stimulants sont contre-indiqués, inefficaces ou non tolérés.
- Ce ne sont pas des substances contrôlées.
- La clonidine et la guanfacine causent la somnolence, des étourdissements et l'hypotension.
- L'atomoxétine cause la somnolence, des nausées, des vomissements, l'accélération du rythme cardiaque, la hausse de la tension artérielle ainsi qu'un retard de croissance. Un risque accru de pensées suicidaires a été signalé.

suivant l'administration et persistent pendant 3 à 5 heures. En raison de la brièveté de l'action, il est habituellement nécessaire d'administrer une dose à l'heure du midi à l'école. Les présentations de méthylphénidate à action brève sont parfois ajoutées aux présentations à action prolongée afin d'améliorer la maîtrise des symptômes tôt le matin ou de prolonger la durée d'action et atténuer le sevrage en fin d'après-midi.

Les présentations de méthylphénidate à **action intermédiaire** agissent plus lentement que les présentations à action brève et leur action persiste jusqu'à 8 heures. Ces médicaments sont

Tableau 1. Quelques médicaments dans le traitement du TDAH

Médicament	Quelques présentations	Durée d'action	Posologie pédiatrique ¹ initiale/maximale	Posologie adulte initiale/maximale	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ⁴⁷
Stimulants méthylphénidate						
Dexméthylphénidate						
Action brève – générique	co. à 2,5, 5, 10 mg	5-6 h	2,5 mg 2 f.p.j./10 mg 2 f.p.j.	2,5 mg 2 f.p.j./10 mg 2 f.p.j. ³	12,60 \$	N.H.C.
<i>Focalin</i> (Novartis)					38,00	N.H.C.
Action prolongée – générique	caps. ER à 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 mg ^{4,5}	12 h	5 mg qAM/30 mg qAM	10 mg qAM/40 mg qAM	120,90	N.H.C.
<i>Focalin XR</i>					380,50	N.H.C.
Méthylphénidate						
Action brève – générique	co. et co. à croquer à 5, 10, 20 mg; sol. de 5 mg/5 mL, 10 mg/5 mL ⁴⁸	3-5 h	5 mg 2 f.p.j./60 mg répartis 2 ou 3 f.p.j.	10 mg 2 f.p.j./60 mg répartis 2 ou 3 f.p.j.	15,30	5,70 \$
<i>Ritalin</i> (Novartis)	co. à 5, 10, 20 mg ⁴⁹				39,40	14,00
<i>Methylin Oral Solution</i> (Shionogi)	sol. de 5 mg/5 mL, 10 mg/5 mL ⁶				21,00	N.H.C.
Action intermédiaire – générique	co. ER à 10, 20 mg ^{7,50}	8 h	10 mg qAM ⁵¹ /60 mg qAM	10 mg qAM ⁵¹ /60 mg qAM	90,00	8,50
<i>Ritalin SR</i> (Novartis)	co. ER à 20 mg ⁷	8 h	20 mg qAM/60 mg qAM	20 mg qAM/60 mg qAM	N.D.	24,60
Action prolongée – <i>Adhansia XR</i> ⁸ (Adlon)	caps. ER à 25, 35, 45, 55, 70, 85 mg ^{5,9}	13-16 h	25 mg qAM/85 mg qAM	25 mg qAM/100 mg qAM	299,40	N.H.C.
<i>Aptensio XR</i> ⁸ (Rhodes)	caps. ER à 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 mg ^{5,10}	12 h	10 mg qAM/60 mg qAM	10 mg qAM/60 mg qAM	250,10	N.H.C.
<i>Concerta</i> (Janssen) générique	co. ER à 18, 27, 36, 54 mg ^{7,11}	10-12 h	18 mg qAM/54-72 mg qAM ¹²	18 ou 36 mg qAM ⁵² /72 mg qAM	347,60 169,80	77,70 15,70
<i>Cotempla XR-ODT</i> ⁸ (Neos)	co. orodispersible à 8,6, 17,3, 25,9 mg ^{13,14}	12 h	17,3 mg qAM/51,8 mg qAM	Voir référence 15	420,00	N.H.C.
<i>Daytrana</i> (Noven)	timbre transdermique ER 10-12 h de 10, 15, 20, 30 mg ¹⁶		timbre de 10 mg pendant 9 h, pause de 15 h/timbre de 30 mg pendant 9 h, pause de 15 h ¹⁷	Voir référence 15	396,30	N.H.C.
<i>Jornay PM</i> ⁸ (Ironshore)	caps. ER à 20, 40, 60, 80, 100 mg ^{5,18}	7-12 h ¹⁹	20 mg qPM/100 mg qPM	20 mg qPM/100 mg qPM	370,00	N.H.C.
méthylphénidate CD – générique ⁸	caps. ER à 10, 20, 30, 40, 50, 60 mg ^{5,20}	8-12 h	20 mg qAM/60 mg qAM	20 mg qAM/80 mg qAM	117,90	N.H.C.
<i>QuillChew ER</i> ⁸ (Tris)	co. à croquer ER à 20, 30, 40 mg ²¹	12 h	20 mg qAM/60 mg qAM	20 mg qAM/60 mg qAM	351,70	N.H.C.
<i>Quillivant XR</i> ⁸ (Tris)	susp. ER de 25 mg/5 mL ^{22,23}	12 h	20 mg qAM/60 mg qAM	20 mg qAM/60 mg qAM	310,50	N.H.C.
<i>Ritalin LA</i> (Novartis) ²⁴ générique	caps. ER à 10, 20, 30, 40 mg ^{4,5}	8-12 h	10-20 mg qAM/60 mg qAM	10-20 mg qAM/60 mg qAM ³	298,60 198,30	N.H.C. N.H.C.
<i>Biphentin</i> (Purdue)	caps. ER à 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 mg ⁷	10-12 h	10-20 mg qAM/60 mg qAM	10-20 mg qAM/80 mg qAM	N.D.	24,30
<i>Foquest</i> (Purdue)	caps. ER à 25, 35, 45, 55, 70, 85, 100 mg ^{7,9}	16 h	25 mg qAM/70 mg qAM	25 mg qAM/100 mg qAM	N.D.	86,60

ER : libération prolongée; SR : libération retardée; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour

- Chez les enfants de ≥ 6 ans.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie initiale habituelle la plus faible chez les enfants; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 janvier 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- ND Volkow et JM Swanson. N Engl J Med 2013; 369:1935.
- Contient 50 % de perles à libération immédiate et 50 % de perles entérosolubles à libération retardée.
- Le contenu des gélules peut être saupoudré sur une petite quantité d'aliments mous (p.ex. compote de pommes).
- Commercialisé en flacons de 500 mL.
- Doit être avalé entier, ne doit pas être écrasé ni croqué.
- L'alcool peut accélérer la libération du méthylphénidate et doit donc être évité.
- Contient 20 % de particules à libération immédiate et 80 % de particules à libération contrôlée.
- Contient 40 % de particules à libération immédiate et 60 % de particules à libération contrôlée.
- Les comprimés contiennent 22 % (20 % aux É.-U.) de la dose à libération immédiate et 78 % (80 % aux É.-U.) de la dose à libération prolongée sur 6-7 heures.
- La dose quotidienne maximale recommandée est de 54 mg chez les enfants de 6 à 18 ans (6-12 ans aux É.-U.) et 72 mg chez les adolescents de 13 à 17 ans aux É.-U.
- Contient 25 % de particules à libération immédiate et 75 % de particules à libération prolongée. Les doses de 8,6, 17,3 et 25,9 mg sont équivalentes à respectivement 10, 20 et 30 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.
- Les comprimés orodispersibles doivent être placés sur la langue et avalés après dissolution; ils ne doivent pas être écrasés ni croqués.
- Homologué par la FDA en fonction d'études menées auprès d'enfants et d'adolescents.
- Daytrana* est conditionné dans un plateau ou un sachet scellé contenant 30 timbres emballés individuellement.
- Le timbre doit être appliqué 2 heures avant qu'un effet soit nécessaire. L'effet persistera jusqu'à 3 heures après avoir retiré le timbre. Le timbre peut être enlevé avant les 9 heures indiquées si l'on recherche une durée d'action raccourcie.
- Contient des perles à libération retardée (empêchent la libération du méthylphénidate pendant 8-10 heures) et des perles à libération prolongée.
- À compter du début d'action.
- Contient 30 % de particules à libération immédiate et 70 % de particules à libération retardée.
- Contient 30 % de particules à libération immédiate et 70 % de particules à libération prolongée.
- Contient 20 % de particules à libération immédiate et 80 % de particules à libération prolongée.
- Doit être reconstituée avant l'administration et reste stable pendant 4 mois. Présentée en flacons de 60, 120, 150 ou 180 mL.
- Homologué par la FDA chez les enfants de 6-12 ans.
- Les agents alcalinisants augmentent les concentrations sériques d'amphétamines et les agents acidifiants les diminuent.
- Contient environ 50 % de particules à libération immédiate et 50 % de particules à libération retardée.
- Les doses de 3,1, 6,3, 9,4, 12,5, 15,7 et 18,8 mg sont équivalentes à respectivement 5, 10, 15, 20, 25 et 30 mg d'Adderall XR.
- La dose quotidienne maximale recommandée est de 18,8 mg chez les enfants de 6 à 12 ans et de 12,5 mg chez les adolescents de 13 à 17 ans.
- 2,5 mg d'amphétamine base équivaut à 4 mg de sels mixtes d'amphétamines. Présenté en flacons de 464 mL.
- Homologué par la FDA chez les enfants de ≥ 3 ans. Homologué par Santé Canada chez les enfants de ≥ 6 ans.
- AC Childress, et coll. J Child Adolesc Psychopharmacol 2015; 25:402.

Tableau 1. Quelques médicaments dans le traitement du TDAH (suite)

Médicament	Quelques présentations	Durée d'action	Posologie pédiatrique ¹	Posologie adulte initiale/maximale	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ⁴⁷
Stimulants amphétamines²⁵						
Amphétamine						
Adzenys ER (Neos Therapeutic)	susp. ER de 1,25 mg/mL ^{26,27}	10-12 h	6,3 mg qAM/12,5-18,8 mg qAM ²⁸	12,5 mg qAM/12,5 mg qAM	226,30 \$	N.H.C.
Adzenys XR-ODT	co. orodispersible à 3,1, 6,3, 9,4, 12,5, 15,7, 18,8 mg ^{14,26,27}	10-12 h	6,3 mg qAM/18,8 mg qAM ²⁸	12,5 mg qAM/12,5 mg qAM	360,00	N.H.C.
Dyanavel XR (Tris)	susp. ER de 2,5 mg/mL ²⁹	13 h	2,5-5 mg qAM/20 mg qAM	2,5-5 mg qAM/20 mg qAM	79,50	N.H.C.
Sulfate d'amphétamine racémique						
Evekeo ³⁰ (Arbor)	co. à 5, 10 mg	10 h ³¹	5 mg qAM ou 2 f.p.j. ³² /40 mg répartis 2 f.p.j.	Voir référence 15	200,30	N.H.C.
Evekeo ODT	co. orodispersible à 5, 10, 15, 20 mg ¹⁴	10 h ³¹	5 mg qAM ou 2 f.p.j./40 mg répartis 2 f.p.j.	Voir référence 15	200,30	N.H.C.
Sels mixtes d'amphétamine						
Action brève³⁰ – générique						
Adderall (Teva)	co. à 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 30 mg	4-6 h	5 mg qAM ou 2 f.p.j. ³² /40 mg répartis 2 f.p.j.	5 mg 2 f.p.j./60 mg répartis 2 f.p.j.	17,40 224,60	N.H.C. N.H.C.
Action prolongée – générique						
Adderall XR (Shire)	caps. ER à 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg ⁵	10-12 h	10 mg qAM/30 mg qAM ³³	20 mg qAM ⁵³ /30 mg qAM ³³	78,60 213,70	18,30 \$ 77,30
Mydayis (Shire) ³⁴	caps. ER à 12,5, 25, 37,5, 50 mg ^{5,35}	16 h	12,5 mg qAM/25 mg qAM ³⁶	12,5 mg qAM/50 mg qAM ³⁶	278,80	N.H.C.
Dextroamphétamines						
Action brève³⁰ – générique						
Zenzedi (Arbor)	co. à 5, 10 mg; sol. de 5 mg/5 mL ⁵⁴	4-6 h	5 mg qAM ou 2 f.p.j. ³² /40 mg répartis 2 f.p.j.	5 mg 2 f.p.j./60 mg répartis 2 f.p.j. ³	27,00 214,10	16,10 N.H.C.
ProCentra (Independence)	sol. de 5 mg/5 mL ³⁷				253,70	N.H.C.
Dexedrine (Paladin)	co. à 5 mg				N.D.	24,70
Action prolongée – générique						
Dexedrine Spansules (Paladin; Impax/Amneal aux É.-U.)	caps. SR à 5, 10, 15 mg ^{7,55}	8-12 h	5 mg qAM ou 2 f.p.j./60 mg qAM ou répartis 2 f.p.j.	5 mg qAM ou 2 f.p.j./60 mg qAM ou répartis 2 f.p.j. ³	171,60 703,20	24,30 36,40
Dimésylate de lisdexamfétamine						
Vyvanse (Shire)	caps. à 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 mg ⁵ ; co. à croquer à 10, 20, 30, 40, 50, 60 mg	13-14 h ³⁸	30 mg qAM/70 mg qAM ^{39,56}	30 mg qAM/70 mg qAM ^{39,56}	319,00	107,20
Non-stimulants						
Guanfacine à libération prolongée – générique						
Intuniv XR; Intuniv aux É.-U. (Shire)	co. ER à 1, 2, 3, 4 mg ⁷	8-24 h ³⁸	1 mg 1 f.p.j./7 mg 1 f.p.j. ^{40,41}	Voir référence 15	18,90 291,40	N.H.C. 95,00
Clonidine à libération prolongée – générique						
Kapvay (Concordia)	co. ER à 0,1 mg ⁷	12 h ³⁸	0,1 mg 1 f.p.j. au coucher/0,4 mg répartis 2 f.p.j. ⁴²	Voir référence 15	84,90 221,00	N.H.C. N.H.C.
Atomoxétine – générique						
Strattera (Lilly)	caps. à 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg	10-24 h	0,5 mg/kg/j en dose unique ou répartition 2 f.p.j./1,4 mg/kg/j en dose unique ou répartition 2 f.p.j. (max. 100 mg/j) ⁴³⁻⁴⁵	40 mg 1 f.p.j./100 mg 1 f.p.j. ou répartis 2 f.p.j. ⁴⁰	128,40 ⁴⁶ 429,60 ⁴⁶	22,10 ⁴⁶ 135,10 ⁴⁶

32. La dose initiale chez les enfants de 3 à 5 ans est de 2,5 mg une fois par jour. Au Canada, la dextroamphétamine n'est pas homologuée chez les enfants de < 6 ans.
33. La dose recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m²) est de 5 mg le matin chez les enfants (max. 20 mg 1 fois par jour chez les enfants de 6 à 12 ans) et de 15 mg le matin chez les adultes. Non recommandé chez les patients atteints de néphropathie terminale. Au Canada, la dose maximale recommandée chez les adultes souffrant d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m²) est de 20 mg qAM.
34. Homologué par la FDA chez les patients de ≥ 13 ans seulement.
35. Contient des perles à libération immédiate et 2 types de perles à libération retardée qui libèrent les amphétamines à des pH de 5,5 et 7,0.
36. La dose maximale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m²) est de 12,5 mg/jour chez les enfants et de 15 mg/jour chez les adultes. Non recommandé chez les patients atteints de néphropathie terminale.
37. Commercialisé en flacons de 473 mL.
38. Selon le fabricant.
39. La dose maximale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m²) est de 50 mg/jour; chez les patients atteints de néphropathie terminale, elle est de 30 mg/jour.
40. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique grave.
41. Il est recommandé d'ajuster la dose à l'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou d'inducteurs du CYP3A4.
42. La dose de 0,4 mg/jour a plus tendance à causer l'hypotension.
43. Dose chez les enfants de ≤ 70 kg; les enfants de > 70 kg doivent recevoir la dose pour adulte.
44. Les doses initiales et cibles doivent être réduites à 50 % de la normale chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Classe B de Child-Pugh) et à 25 % de la normale chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).
45. Les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6 ou qui prennent des inhibiteurs puissants du CYP2D6 doivent prendre la dose initiale recommandée; la dose ne doit être augmentée que si elle est bien tolérée et que si les symptômes ne sont pas soulagés après 4 semaines de traitement.
46. Prix des capsules à 40 mg.
47. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie initiale habituelle la plus faible chez les enfants en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, janvier 2020).
48. Commercialisé au Canada en comprimés à 5, 10 et 20 mg seulement.
49. Commercialisé au Canada en comprimés à 10 mg seulement.
50. Commercialisé au Canada en comprimés à 20 mg seulement.
51. Au Canada, la dose initiale habituelle est de 20 mg le matin.
52. Au Canada, la dose initiale habituelle chez les adultes est de 18 mg le matin.
53. Au Canada, la dose initiale habituelle chez les adultes est de 10 mg le matin.
54. Commercialisé au Canada en comprimés à 5 mg seulement.
55. Commercialisé au Canada en capsules SR à 10 et 15 mg seulement.
56. Au Canada, la dose maximale recommandée est de 60 mg/jour.

mieux tolérés par les enfants sensibles aux effets secondaires des stimulants, mais leur durée d'action et leur efficacité sont très variables.

Les présentations de méthylphénidate à **action prolongée** administrées une fois par jour constituent maintenant la norme de soins⁹. La plupart contiennent une association d'ingrédients à libération immédiate et à libération retardée ou prolongée. Leur action débute généralement après 20 à 60 minutes; la durée d'action varie de 8 à 16 heures. Les présentations de méthylphénidate à action prolongée qui sont utilisées chez les patients incapables d'avaler un comprimé ou une capsule comprennent des capsules dont le contenu peut être saupoudré sur des aliments (*Focalin XR* [non homologué au Canada] et autres), un comprimé à croquer (*Quillichew ER*; non homologué au Canada)¹⁰, un comprimé orodispersible (*Cotempla XR-ODT*; non homologué au Canada)¹¹, une suspension orale (*Quillivant XR*; non homologuée au Canada)¹² et un timbre transdermique (*Daytrana*; non homologué au Canada)¹³. Le timbre doit être appliqué 2 heures avant qu'un effet soit nécessaire; le retard de son action est un désavantage le matin alors que les enfants se préparent pour aller à l'école.

Jornay PM (non homologué au Canada), commercialisé sous forme de capsules à libération retardée et prolongée à prendre le soir, est une solution de rechange pour les patients qui présentent des symptômes perturbateurs au réveil; les micropellets contenues dans les capsules sont enrobées d'une couche externe à libération retardée qui empêche le méthylphénidate d'être libéré pendant 8 à 10 heures après l'ingestion et d'une couche interne à libération prolongée qui libère progressivement le médicament tout au long de la journée¹⁴.

AMPHÉTAMINES – Les amphétamines sont généralement aussi efficaces que le méthylphénidate pour atténuer les symptômes du TDAH chez les enfants et les adultes. Elles sont présentées sous formes à action brève et prolongée. Les présentations à action prolongée, à l'intention des patients qui ont des difficultés à avaler les comprimés ou les capsules, sont les comprimés à croquer (*Vyvanse*), les comprimés orodispersibles (*Evekeo ODT*; *Adzenys XR-ODT*; ni l'un ni l'autre n'est homologué au Canada)¹⁵, les liquides (*Adzenys ER*; *Dyanavel XR*; ni l'un ni l'autre n'est homologué au Canada)^{15,16} et les capsules dont le contenu peut être saupoudré sur des aliments.

Dextroamphétamine – L'action de la dextroamphétamine à action brève (*Zenzedi*, *ProCentra* [ni l'un ni l'autre n'est homologué au Canada]; et génériques) débute dans les 30 à 60 minutes suivant l'ingestion, et dure de 4 à 6 heures. L'administration biquotidienne prolonge l'effet thérapeutique tout au long de la journée scolaire, mais nécessite de prendre la deuxième dose à l'école. Les présentations à action prolongée (*Dexedrine Spansules* et génériques) agissent pendant 8 à 12 heures et se prennent une fois par jour.

Mélanges – Les sels mixtes d'amphétamine (*Adderall* [non homologué au Canada]; *Adderall XR* et génériques; *Mydayis* [non homologué au Canada]) sont présentés sous formes à

action brève et à action prolongée. *Adderall XR*, qui contient des perles à libération immédiate et à libération retardée, agit pendant 10 à 12 heures. Les capsules *Mydayis* qui contiennent des perles à libération immédiate et deux types de perles à libération retardée agissent pendant jusqu'à 16 heures^{17,18}. Elles sont homologuées par la FDA exclusivement chez les patients de ≥ 13 ans.

Lisdexamfétamine – Le dimésylate de lisdexamfétamine (*Vyvanse*) est un promédicament de la dextroamphétamine¹⁹. Sa durée d'action est de 13 à 14 heures²⁰. La lisdexamfétamine a fait l'objet d'une comparaison directe avec le méthylphénidate à libération prolongée (*Concerta* et génériques) dans deux études à répartition aléatoire et à double insu menées auprès d'adolescents atteints de TDAH. Dans une étude à doses forcées de 6 semaines ($N = 549$), le lisdexamfétamine à 70 mg/jour s'est montré être supérieur au méthylphénidate à libération prolongée à 72 mg/jour pour améliorer les résultats à l'échelle d'évaluation du TDAH. Dans une étude de 8 semaines à doses flexibles ($N = 464$), on n'a observé aucune différence significative de l'efficacité entre les deux médicaments. Dans les deux études, l'incidence des effets indésirables était légèrement supérieure sous la lisdexamfétamine que sous le méthylphénidate à libération prolongée²¹.

POSOLOGIE DES STIMULANTS – Les exigences posologiques des stimulants sont très variables. Les stimulants doivent être instaurés à la posologie recommandée la plus faible, qui est augmentée tous les 7 jours (en cas d'urgence tous les 3 jours) jusqu'à ce que les symptômes soient substantiellement atténués. Une surveillance continue, à intervalles réguliers de l'efficacité et de la tolérabilité des stimulants est fortement recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES – La monographie de tous les stimulants contient un avertissement encadré sur le risque élevé d'usage abusif et de dépendance lié à ces médicaments; il faut surveiller les patients de près pour déceler tout signe d'usage abusif. Les effets indésirables à court terme les plus fréquemment liés aux stimulants sont perte d'appétit, douleur abdominale, céphalées et troubles du sommeil. Les tics sont fréquents chez les patients sous stimulants et ont entraîné l'abandon du traitement, mais une méta-analyse d'études contrôlées a révélé que le risque d'apparition ou d'aggravation des tics était comparable dans les groupes sous stimulants et sous placebo²². Certains enfants, surtout les adolescents, rapportent que les stimulants les font se sentir moins spontanés et moins à l'aise dans leurs interactions sociales.

Dans une étude d'observation ayant suivi jusqu'au début de l'âge adulte 515 enfants atteints de TDAH, l'emploi prolongé de stimulants était associé à la réduction de la taille adulte; la taille des patients qui avaient pris des stimulants de façon constante ou irrégulière était inférieure d'environ 2,5 cm en moyenne à l'âge adulte comparativement à la taille des patients qui avaient déclaré une utilisation négligeable²³.

Des hallucinations tactiles et visuelles et d'autres symptômes psychotiques sont survenus chez les patients sous stimulants. Dans une vaste étude de cohorte, on a analysé les demandes d'indemnisation d'assurance de 221 846 patients de 13 à 25 ans atteints de TDAH qui avaient commencé à prendre le méthylphénidate ou une amphétamine afin d'identifier ceux qui avaient reçu un nouveau diagnostic de psychose et une ordonnance d'antipsychotique. Au suivi médian de 4 à 5 mois, le risque d'apparition de psychose était faible, mais environ deux fois plus élevé sous les amphétamines que sous le méthylphénidate (237 épisodes [0,21 %] c. 106 [0,10 %]); le délai médian entre l'instauration d'un stimulant et l'apparition d'un épisode psychotique était de 128 jours²⁴. Les stimulants doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents de psychose.

La monographie de tous les stimulants contient une mise en garde sur le risque d'événements cardiovasculaires et de mort subite. Ces médicaments ne causent habituellement que de faibles hausses de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, mais des augmentations plus importantes ont été signalées chez 5 à 15 % des patients; il est recommandé de surveiller la fréquence cardiaque et la tension artérielle²⁵. Plusieurs études de cohorte d'envergure n'ont pas démontré que les stimulants utilisés dans le traitement du TDAH augmentent le risque d'événements cardiovasculaires graves chez les enfants ou les adultes²⁶⁻²⁸. En l'absence d'antécédents (personnels ou familiaux) ou de signes cliniques de maladie cardiaque, l'électrocardiogramme ou une consultation en cardiologie ne sont pas nécessaires avant d'entreprendre un traitement par un stimulant²⁹.

Les stimulants causent rarement le priapisme; les garçons et les hommes doivent savoir qu'il faut consulter immédiatement un médecin si cela se produit³⁰.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi concomitant d'un stimulant du SNC et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) peut entraîner une crise hypertensive et est par conséquent contre-indiqué; les stimulants ne doivent pas être pris avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un IMAO. L'emploi concomitant d'un inhibiteur du CYP2D6 augmente les concentrations sériques d'amphétamine³¹. La coadministration d'une amphétamine et d'un médicament sérotoninergique accroît le risque de syndrome sérotoninergique.

L'administration d'amphétamines avec des agents alcalinisants tels que le bicarbonate de sodium, les antagonistes des récepteurs H₂ ou les inhibiteurs de la pompe à protons peut augmenter les concentrations sériques d'amphétamine. La coadministration avec des agents acidifiants tels que l'acide ascorbique en diminue les effets.

NON-STIMULANTS

AGONISTES ALPHA₂ – Les agonistes alpha₂-adrénergiques guanfacine et clonidine ont été homologués à l'origine dans le traitement de l'hypertension, mais ils sont utilisés hors indication depuis de nombreuses années dans

le traitement du TDAH, en particulier chez les enfants présentant des tics³². Les présentations à libération prolongée de ces médicaments (guanfacine à libération prolongée seulement au Canada) sont homologuées par la FDA en monothérapie et en appoint à un stimulant chez les enfants de 6 à 17 ans atteints de TDAH. Ni l'une ni l'autre n'est une substance contrôlée.

Dans les études pharmacocinétiques, de nombreuses doses de 4 mg de **guanfacine à libération prolongée** (*Intuniv XR*; *Intuniv* et génériques aux É.-U.) ont produit des concentrations sériques plus élevées du médicament chez les enfants de 6 à 12 ans que chez les jeunes de 13 à 17 ans. La guanfacine à libération prolongée s'est avérée être légèrement plus efficace que le placebo pour améliorer les scores aux échelles d'évaluation du TDAH³³. Le traitement par la **clonidine à libération prolongée** (non homologuée au Canada; *Kapvay* et génériques aux É.-U.) a aussi réduit légèrement l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité par rapport au placebo. Les enfants traités à la fois par un stimulant et la clonidine ont obtenu un soulagement significativement plus marqué des symptômes de TDAH que les enfants sous un stimulant seulement³⁴.

Effets indésirables – Les effets indésirables des agonistes alpha₂ sont somnolence, sécheresse buccale, étourdissements, céphalées, bradycardie, hypotension et douleur abdominale. Irritabilité et sautes d'humeur, y compris dépression et (rarement) manie, peuvent survenir. La clonidine causerait plus de sédation, d'étourdissements et d'hypotension que la guanfacine. Une hypertension de rebond a été rapportée après l'arrêt brusque de l'un ou l'autre des médicaments; une diminution graduelle de la dose est recommandée.

Interactions médicamenteuses – La guanfacine est métabolisée principalement par le CYP3A4; il est recommandé d'ajuster la posologie à l'emploi concomitant d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4³¹. L'emploi avec un antidépresseur tricyclique réduirait l'effet antihypertenseur des agonistes alpha₂. La co-administration d'agonistes alpha₂ et de digoxine, d'inhibiteurs des canaux calciques ou de bêtabloquants pourrait avoir des effets cardiaques additifs tels que bradycardie et bloc AV.

ATOMOXÉTINE – L'inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline atomoxétine (*Strattera* et génériques) est homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement du TDAH chez les enfants et les adultes³⁵. Ce n'est pas une substance contrôlée. L'atomoxétine était moins efficace que le méthylphénidate pour soulager les symptômes de TDAH dans une étude clinique d'envergure à répartition aléatoire et à double insu³⁶. Elle est utilisée chez les patients qui n'ont pas répondu aux stimulants ou qui ne les tolèrent pas et les patients pour lesquels une substance contrôlée est inacceptable. Le traitement d'association par atomoxétine et stimulant est utilisé hors indication; des données limitées laissent penser qu'il soulage les symptômes de TDAH chez certains patients qui n'ont pas répondu adéquatement à un stimulant en monothérapie³⁷.

Effets indésirables – La monographie de l'atomoxétine contient un avertissement encadré relatif au risque accru de pensées suicidaires chez les enfants et les adolescents. La somnolence, les nausées et les vomissements sont survenus chez les enfants qui ont entrepris un traitement par l'atomoxétine, surtout lorsque la dose initiale est augmentée au maximum en quelques jours. L'atomoxétine est associée à un retard de croissance durant les 1 ou 2 premières années du traitement; le ralentissement de la croissance semble être réversible à long terme³⁸. L'hépatite est rare. L'atomoxétine cause de légères hausses de la tension artérielle et accélérations de la fréquence cardiaque chez les enfants²⁵. Elle cause rarement le priapisme; cet effet semble être plus courant sous l'atomoxétine que sous le méthylphénidate. Comme c'est le cas avec les stimulants, les garçons et les hommes sous le médicament doivent savoir qu'il faut consulter immédiatement un médecin en cas de priapisme.

Interactions médicamenteuses – L'emploi concomitant d'atomoxétine et d'un IMAO est contre-indiqué; l'atomoxétine ne doit pas être prise avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un IMAO. Les concentrations sériques d'atomoxétine sont plus élevées chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6 ou qui prennent des inhibiteurs puissants du CYP2D6³¹; ces patients peuvent recevoir la dose initiale recommandée, mais celle-ci doit être augmentée seulement si le médicament est bien toléré et si les symptômes de TDAH ne sont pas soulagés après 4 semaines de traitement.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Les **stimulants** sont de plus en plus utilisés durant la grossesse depuis quelques années. Une vaste étude de cohorte menée aux États-Unis auprès de femmes enceintes a montré une légère hausse du risque de malformations cardiaques au premier trimestre à l'emploi du méthylphénidate (risque relatif [RR] : 1,27), mais pas des amphétamines; la signification de cette découverte n'a pas été élucidée^{39,40}. Dans une autre étude de cohorte de population, les stimulants administrés en début de grossesse ont été liés à une légère hausse du risque de prééclampsie (RR : 1,29). L'exposition aux stimulants en fin de grossesse a entraîné une hausse du risque de naissance prématurée (RR : 1,30). L'**atomoxétine** n'a été associée à aucun événement indésirable, mais il est possible que les analyses n'aient pas eu la puissance nécessaire pour ce médicament^{41,42}. Dans des études animales, de fortes doses d'atomoxétine ont entraîné des effets indésirables chez le fœtus. On ne dispose d'aucune étude adéquate ayant porté sur la **clonidine** ou la **guanfacine** pendant la grossesse. Dans certaines études animales portant sur ces médicaments, des effets nocifs sur le fœtus sont survenus à l'emploi de doses supérieures aux doses maximales recommandées chez l'homme.

Le **méthylphénidate** a été détecté dans le lait maternel; il n'existe pas de rapports relatifs à des effets indésirables sur le nourrisson allaité ni sur la production de lait. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par **amphétamines**. La **clonidine** est sécrétée dans le lait maternel. L'**atomoxétine** et la **guanfacine** ont été détectées dans le lait de rates qui allaitent.

CHOIX DES MÉDICAMENTS

Les **stimulants** sont les médicaments de choix pour traiter les symptômes du TDAH. Les facteurs dont il faut tenir compte dans le choix d'une présentation de stimulants incluent le début et la durée d'action, la facilité d'administration et le coût. Les présentations à action prolongée conviennent à la plupart des enfants d'âge scolaire et des adultes.

Une méta-analyse d'envergure de 133 études à répartition aléatoire et à double insu a comparé l'efficacité (d'après les résultats mesurés après 12 semaines de traitement) et la tolérabilité de divers médicaments utilisés dans le traitement du TDAH chez les enfants et les adultes. Lorsque l'efficacité et l'innocuité ont été prises en compte, les auteurs ont conclu que les données probantes étayaient l'emploi du méthylphénidate dans le traitement des enfants et des amphétamines dans le traitement des adultes⁴³.

Certains experts cliniciens ont constaté qu'en pratique clinique, les deux classes de stimulants sont efficaces et bien tolérées chez les enfants et les adultes. Certains patients répondent mieux aux amphétamines qu'au méthylphénidate et vice versa. Le choix entre ces deux classes est basé sur la réponse et les préférences individuelles.

Les **non-stimulants** homologués par Santé Canada et la FDA semblent être moins efficaces que les stimulants pour soulager les symptômes de TDAH. Ils sont utilisés pour traiter l'hyperactivité plus que l'inattention. Ces médicaments sont utilisés en association avec des stimulants ou lorsque les stimulants sont contre-indiqués, inefficaces ou non tolérés⁸.

UN DISPOSITIF

La FDA a autorisé la commercialisation d'un dispositif de stimulation électrique du nerf trijumeau (*Monarch eTNS [External Trigeminal Nerve Stimulation] System*; non homologué au Canada) chez les enfants de 7 à 12 ans atteints de TDAH qui ne prennent pas de médicament d'ordonnance contre le TDAH. Les données étayant l'efficacité du dispositif se limitent à un petit essai clinique (N = 62) de 5 semaines dans le cadre duquel l'utilisation nocturne a réduit les symptômes du TDAH par rapport à un traitement factice⁴⁴. ■

1. HM Feldman et MI Reiff. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med* 2014; 370:838.
2. ND Volkow et JM Swanson. Clinical practice: adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2013; 369:1935.
3. S Dalsgaard et coll. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 2015; 385:2190.
4. SE McCabe et coll. Age of onset, duration, and type of medication therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use during adolescence: a multi-cohort national study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55:479.
5. Z Chang et coll. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:319.
6. P Lichtenstein et coll. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012; 367:2006.
7. E Chan et coll. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents: a systematic review. *JAMA* 2016; 315:1997.
8. ML Wolraich et coll. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2019; 144:e20192528.
9. D Coghill et coll. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry* 2013; 13:237.
10. QuillChew ER – Comprimés à mâcher de méthylphénidate à libération prolongée. *Lettre Médicale* 2016; 40:30.
11. Cotempla XR-ODT – Un autre méthylphénidate à action prolongée dans le traitement du TDAH. *Lettre Médicale* 2017; 41:135.
12. Quillivant XR – une suspension orale à libération prolongée de méthylphénidate. *Lettre Médicale* 2013; 36:90.
13. Méthylphénidate transdermique (Daytrana) contre le TDAH. *Lettre Médicale* 2006; 30:25.
14. Jornay PM – Méthylphénidate administré le soir dans le traitement du TDAH. *Lettre Médicale* 2019; 43:78.
15. Deux nouvelles amphétamines pour traiter le TDAH. *Lettre Médicale* 2016; 40:42.
16. Une nouvelle suspension orale d'amphétamines (Adzenys ER) contre le TDAH. *Lettre Médicale* 2018; 42:e58.
17. RH Weisler et coll. Efficacy and safety of SHP465 mixed amphetamine salts in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, forced-dose clinical study. *CNS Drugs* 2017; 31:685.
18. M Brams et coll. SHP465 mixed amphetamine salts in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: results of a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018; 28:19.
19. Lisdexamfétamine dimésylate (Vyvanse). *Lettre Médicale* 2007; 31:34.
20. D Elbe et coll. Focus on lisdexamfetamine: a review of its use in child and adolescent psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19:303.
21. JH Newcorn et coll. Randomized, double-blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2017; 31:999.
22. SC Cohen et coll. Meta-analysis: risk of tics associated with psychostimulant use in randomized, placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54:728.
23. JM Swanson et coll. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry* 2017; 58:663.
24. LV Moran et coll. Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. *N Engl J Med* 2019; 380:1128.
25. L Hennissen 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.
26. WO Cooper et coll. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011; 365:1896.
27. LA Habel et coll. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* 2011; 306:2673.
28. H Schelleman et coll. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics* 2011; 127:1102.
29. SA Shahani et coll. Attention deficit hyperactivity disorder screening electrocardiograms: a community-based perspective. *Pediatr Cardiol* 2014; 35:485.
30. LS Eiland et coll. Priapism associated with the use of stimulant medications and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Ann Pharmacother* 2014; 48:1350.
31. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2019; November 6 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGPTables.pdf.
32. T Osland et coll. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6:CD007990.
33. Guanfacine à libération prolongée (Intuniv) pour traiter le TDAH. *Lettre Médicale* 2010; 34:58.
34. Un autre agoniste alpha2 à libération prolongée contre le TDAH. *Lettre Médicale* 2011; 34:91.
35. Atomoxétine (Strattera) pour le TDAH. *Lettre Médicale* 2003; 26:93.
36. JH Newcorn et coll. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008; 165:721.
37. T Treuer et coll. A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder, including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23:179.
38. VA Reed et coll. The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of research. *CNS Drugs* 2016; 30:603.
39. KF Huybrechts et coll. Association between methylphenidate and amphetamine use in pregnancy and risk of congenital malformations: a cohort study from the international pregnancy safety study consortium. *JAMA Psychiatry* 2018; 75:167.
40. C Andrade. Risk of major congenital malformations associated with the use of methylphenidate or amphetamines in pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2018; 79(1):18f12108.
41. JM Cohen et coll. Placental complications associated with psychostimulant use in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017; 130:1192.
42. C Andrade. Adverse gestational outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder medication exposure during pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2018; 79(1):18f12136.
43. S Cortese et coll. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018; 5:727.
44. JJ McGough et coll. Double-blind, sham-controlled, pilot study of trigeminal nerve stimulation for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019; 58:403.

EN BREF

Tafamidis (Vyndaqel; Vyndamax) dans la cardiomyopathie amyloïde à transthyréine

La FDA a homologué le stabilisateur de la transthyréine par voie orale tafamidis (non homologué au Canada) en deux différentes présentations (voir le Tableau 1) dans le traitement de la cardiomyopathie amyloïde à transthyréine (CA-TTR) chez les adultes. Le tafamidis est le premier médicament à recevoir l'homologation aux États-Unis dans cette indication. Le patisirane (*Onpattro*), un petit ARN interférant ciblant la transthyréine et l'inoserone (*Tegsedi*), un oligonucléotide antisens ciblant la transthyréine, ont déjà été homologués récemment dans le traitement de la polyneuropathie amyloïde héréditaire à transthyréine.

LA MALADIE – La CA-TTR est une maladie évolutive menaçant la vie, causée par la déstabilisation de la protéine de transport tétramérique transthyréine. Lorsque les tétramères de la transthyréine se dissocient, ils forment des monomères mal repliés qui se déposent sous forme de fibrilles amyloïdes dans le myocarde, ce qui cause la cardiomyopathie et l'insuffisance cardiaque progressive. Le tafamidis se lie sélectivement à la transthyréine avant de la stabiliser, ce qui empêche les tétramères de se dissocier et ralentit la formation d'amyloïde. Il existe deux sous-types de la maladie : la CA-TTR héréditaire, causée par une mutation du gène de la transthyréine, et la CA-TTR de type sauvage, plus courante et associée au vieillissement et qui touche habituellement les hommes de plus de 60 ans^{1,2}.

Tableau 1. Produits contenant le tafamidis aux É.-U.⁵

Médicament	Présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹
Tafamidis méglumine ² – Vyndaqel (Pfizer)	caps. à 20 mg ³	80 mg PO 1 f.p.j.	18 750,00 \$ ⁴
Tafamidis ² – Vyndamax (Pfizer)	caps. à 61 mg ³	61 mg PO 1 f.p.j.	18 750,00

f.p.j. : fois par jour

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 décembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Non interchangeable en milligrammes.
3. Les capsules doivent être avalées entières, elles ne doivent pas être ouvertes, écrasées ni coupées.
4. Le prix de la dose de 20 mg/jour, qui n'est pas homologuée par la FDA, mais dont l'efficacité était comparable à la dose de 80 mg/jour dans l'étude ATTR-ACT est de 4687,50 \$.
5. Le tafamidis n'est pas homologué au Canada.

LE MÉDICAMENT – Le tafamidis est actuellement commercialisé en deux présentations. Le tafamidis méglumine (*Vyndaqel*) est présenté en capsules de 20 mg; la dose est de 80 mg (4 capsules) une fois par jour. Le tafamidis (*Vyndamax*) est présenté en capsules de 61 mg; la dose homologuée par la FDA est de 61 mg (une capsule) une fois par jour. La dose de 80 mg de *Vyndaqel* et la dose de 61 mg de *Vyndamax* produisent des concentrations sériques semblables.

ESSAIS CLINIQUES – Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 30 mois (ATTR-ACT), menée auprès de 441 patients atteints de CA-TTR

héréditaire ou de type sauvage, le taux de mortalité toutes causes (29,5 c. 42,9 % sous le placebo) et d'hospitalisation liée aux maladies cardiovasculaires (0,48 c. 0,70 par année sous le placebo) était significativement plus faible sous le tafamidis méglumine à raison de 20 ou 80 mg une fois par jour; les deux doses ont semblé être d'efficacité comparable. Les effets indésirables sous les deux doses étaient comparables à ceux observés sous le placebo³.

La dose de 80 mg de *Vyndaqel* a reçu l'homologation de la FDA parce que, dans une analyse groupée de 11 études, la stabilisation *ex vivo* des tétramères de la transthyréine était supérieure sous la dose de 80 mg que sous la dose de 20 mg; on ignore si la plus grande stabilisation de la transthyréine a des effets cliniques bénéfiques⁴.

CONCLUSION – Le tafamidis (non homologué au Canada; *Vyndaqel*; *Vyndamax* aux É.-U.) réduit le nombre d'hospitalisations et de décès chez les patients atteints de cardiomyopathie amyloïde à transthyréine (CA-TTR). La prise de 20 mg par jour de *Vyndaqel* semble être aussi efficace que la prise de 80 mg et est beaucoup moins coûteuse. On ne dispose pas de données comparatives à long terme des deux doses. ■

1. MA Gertz et coll. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2451.
2. FL Ruberg et JL Berk. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126:1286.
3. MS Maurer et coll. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379:1007.
4. FDA summary review. *Vyndaqel* (tafamidis meglumine). Accessible à : <http://bit.ly/2R04s7F>. Consulté le 16 décembre 2019.

Contenu apparenté

Lisez notre blogue en anglais à ce sujet :

Tafamidis (Vyndaqel; Vyndamax): Why Two Products?

Accessible à : <http://bit.ly/2PqxjJt>

More@MedicalLetter : le blogue officiel de la Lettre Médicale

Nous voulons savoir

Y a-t-il des sujets que vous aimeriez voir traités dans un prochain numéro?

Vos suggestions sont les bienvenues à : articles@medicalletter.org

À venir sous peu

- ▶ Réduction du risque cardiovasculaire avec icosapent éthyle (*Vascepa*)
- ▶ Istradéflylline (*Nourianz*) contre la maladie de Parkinson
- ▶ Drosprénone (*Slynd*) – Un nouveau contraceptif oral à progestatif seulement
- ▶ Brolucizumab (*Beovu*) contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge
- ▶ Médicaments contre la dépression

Suivez-nous sur Twitter



Connectez-vous à nous sur LinkedIn



The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 post-activity questions, and submit answers online. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 AMA PRA Category 1 Credits™. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2020. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.



AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid for one year from 01/01/2020. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education.



AOA: This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the American Osteopathic Association (AOA).

The American Nurses Credentialing Center (ANCC) and the American Academy of Nurse Practitioners (AANP) accept AMA PRA Category 1 Credit™ from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of The College of Family Physicians of Canada are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.

The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

Mark Abramowicz, M.D., President – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

LEARNING OBJECTIVES – ISSUE 1590:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Explain the current approach to the management of a patient with attention-deficit/hyperactivity disorder.
2. Discuss the drugs available for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and compare them based on their efficacy, dosage and administration, and potential adverse effects.
3. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with attention-deficit/hyperactivity disorder.

CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1590 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #11-20 in Comprehensive Activity #82, available July 2020)

Drugs for ADHD

1. Pharmacologic treatment of ADHD in children has been reported to:
 - a. increase the risk of accidents in adolescents
 - b. reduce the risk of substance abuse in adolescents
 - c. increase the risk of cancer in adulthood
 - d. reduce the risk of cardiovascular events
2. Short-acting methylphenidate formulations have a duration of action of:
 - a. 1-3 hours
 - b. 3-5 hours
 - c. 5-7 hours
 - d. 7-10 hours
3. Long-acting methylphenidate formulations that can be used in patients who are unable to swallow tablets or capsules include:
 - a. capsules that can be opened and sprinkled on food
 - b. an oral suspension
 - c. a transdermal patch
 - d. all of the above
4. The transdermal methylphenidate patch:
 - a. should be applied 2 hours before an effect is needed
 - b. was approved based on data in children and adolescents
 - c. can be removed before 9 hours if a shorter duration of effect is desired
 - d. all of the above
5. Which of the following is a common short-term adverse effect of stimulants?
 - a. loss of appetite
 - b. bradycardia
 - c. somnolence
 - d. all of the above
6. A 10-year-old boy with ADHD who did not respond adequately to stimulant monotherapy has been taking ER clonidine as an adjunct to amphetamine, but he often feels lightheaded upon standing. The most likely cause of this complaint is:
 - a. hypotension
 - b. anxiety
 - c. vertigo
 - d. Munchausen syndrome
7. Which of the following is an advantage of atomoxetine over methylphenidate?
 - a. it has been shown to be more effective for treatment of ADHD symptoms in adults
 - b. it does not cause growth delay
 - c. it is not a controlled substance
 - d. all of the above
8. In a large cohort study, methylphenidate use during the first trimester of pregnancy was associated with a small increase in the risk of:
 - a. spina bifida
 - b. cardiac malformations
 - c. cleft lip
 - d. all of the above
9. An appropriate first-line treatment for a 4-year-old boy in pre-kindergarten with recently diagnosed ADHD would be:
 - a. behavioral classroom intervention
 - b. methylphenidate
 - c. an amphetamine
 - d. atomoxetine
10. Which of the following is the drug of choice for treatment of ADHD symptoms in most school-age children and adults?
 - a. a long-acting stimulant
 - b. atomoxetine
 - c. an alpha₂-agonist
 - d. a selective serotonin reuptake inhibitor

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-590-H01-P; Release: January 27, 2020, Expire: January 27, 2021
Comprehensive Activity 82: 0379-0000-20-082-H01-P; Release: July 2020, Expire: July 2021

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P., Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: The Medical Letter est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. The Medical Letter ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année
pour les étudiants, internes, résidents
et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 45 \$/article ou
numéro

**Questions sur la licence
d'utilisation du site:**
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes
d'abonnement.