

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 10

9 septembre 2019

ML
1578

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments contre les troubles anxieuxp. 73
Jornay PM – Méthylphénidate administré le soir dans le traitement du TDAHp. 78

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés 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° 10 (ML 1578)

9 septembre 2019

ML
1578

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre les troubles anxieux.....	p. 73
Jornay PM – Méthylphénidate administré le soir dans le traitement du TDAH.....	p. 78

► Médicaments contre les troubles anxieux

TABLEAUX

ISRS et IRSN contre les troubles anxieux.....	p. 75
Benzodiazépines homologuées par Santé Canada et la FDA contre les troubles anxieux.....	p. 76
Autres médicaments contre les troubles anxieux.....	p. 77

Les troubles anxieux (trouble d'anxiété généralisée, trouble panique, trouble d'anxiété sociale et phobies diverses) sont les maladies psychiatriques les plus fréquentes. Ils peuvent être traités efficacement par thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et/ou pharmacothérapie. Le trouble obsessionnel compulsif et l'état de stress post-traumatique sont maintenant considérés comme des entités distinctes dans le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux); ils peuvent aussi être traités par TCC et bon nombre de mêmes médicaments¹.

PHARMACOTHÉRAPIE

De nombreuses classes de médicaments sont utilisées dans le traitement des troubles anxieux².

ISRS et IRSN – Un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) est généralement utilisé en traitement initial des troubles anxieux. Ces médicaments sont à privilégier chez les patients aussi atteints de dépression majeure. Quelques patients notent l'atténuation des symptômes anxieux dans les deux semaines suivant l'instauration du traitement, mais pour les autres, l'effet se fait généralement attendre jusqu'à 4 ou 6 semaines. Les ISRS et IRSN ne sont pas tous homologués par Santé Canada et la FDA dans le traitement de tous les troubles anxieux (voir le Tableau 1), mais il n'existe pas de données probantes convaincantes selon lesquelles l'un soit plus efficace que l'autre. Les IRSN causent davantage d'effets indésirables que les ISRS.

Effets indésirables – Les ISRS causent agitation, troubles du sommeil, nausées, diarrhée, céphalées, fatigue, dysfonctionnement sexuel et prise pondérale. Ils augmentent aussi le risque hémorragique en inhibant la captation de la sérotonine par les plaquettes³. Un allongement de l'intervalle QT a été rapporté sous tous les ISRS; le risque semble plus important sous le citalopram (*Celexa* et génériques) et l'escitalopram (*Cipralex* [*Lexapro* aux É.-U.] et génériques)^{4,5}.

Des symptômes de sevrage tels que nervosité, anxiété, irritabilité, sensations de décharges électriques, pleurs, étourdissements, sensation de tête légère, insomnie, confusion, difficulté à se concentrer, nausées et vomissements peuvent survenir à

Résumé : Médicaments contre les troubles anxieux

- Un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) est généralement utilisé en traitement initial des troubles anxieux, mais jusqu'à 6 semaines peuvent s'écouler avant que les patients notent une amélioration.
- Les benzodiazépines soulagent immédiatement les symptômes anxieux, mais elles causent une dépendance et des symptômes de sevrage, y compris des convulsions.
- Dans les études cliniques, la prégabaline s'est montrée à peu près aussi efficace qu'un ISRS ou un IRSN, mais avec un début d'action plus rapide.
- La buspirone est efficace, mais elle est essentiellement utilisée en traitement adjuvant.
- Les antidépresseurs tricycliques peuvent être efficaces, mais leurs effets anticholinergiques et autres effets indésirables en limitent l'utilisation.
- Les antipsychotiques de deuxième génération sont efficaces, mais ils causent prise pondérale, effets indésirables métaboliques, akathisie et, rarement, dyskinésies tardives.
- Une dose unique d'un bêtabloquant est efficace pour prévenir l'anxiété liée à la performance.
- La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) serait au moins aussi efficace que la pharmacothérapie à court terme et produit des réponses plus durables.

l'arrêt soudain des ISRS; ces effets sont plus fréquents sous la paroxétine (*Paxil* et génériques [et autres aux É.-U.]), peut-être en raison de son effet sérotoninergique puissant, et sont moins susceptibles de survenir sous la fluoxétine (*Prozac* et génériques) en raison de sa longue demi-vie.

Les effets indésirables des IRSN sont semblables à ceux des ISRS, mais comptent aussi sudation, tachycardie, rétention urinaire et hausse proportionnelle à la dose de la tension artérielle. La duloxétine (*Cymbalta* et génériques [et autres aux É.-U.]) cause l'hépatotoxicité et ne doit donc pas être utilisée chez les patients ayant une atteinte hépatique. La venlafaxine (*Effexor XR* et génériques [et autres aux É.-U.]) allonge l'intervalle QT⁴. Des symptômes de sevrage peuvent survenir avec l'arrêt brusque des IRSN, en particulier la venlafaxine en raison de sa courte demi-vie.

Les ISRS et les IRSN peuvent causer un syndrome sérotoninergique, une affection rare, mais potentiellement mortelle caractérisée par l'altération de l'état mental, la fièvre, la tachycardie, l'hypertension artérielle, l'agitation, les tremblements, la myoclonie, l'hyperréflexie, l'ataxie, l'incoordination, la diaphorèse, les frissons et les troubles gastro-intestinaux. Ils peuvent aussi causer le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Les **ISRS** et les **IRSN** sont associés à des pensées suicidaires chez les enfants et les jeunes adultes, mais une relation causale n'a pas été établie et aucune augmentation des suicides n'a été rapportée. La plupart des experts s'accordent pour dire que ces médicaments peuvent prévenir les suicides et qu'il est improbable qu'ils en soient responsables.

Interactions médicamenteuses – Les **ISRS/IRSN** ne doivent généralement pas être utilisés avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO (au moins 5 semaines après l'arrêt de la fluoxétine). Les **ISRS** et les **IRSN** sont métabolisés par diverses isoenzymes du cytochrome P450, ils peuvent donc interagir avec de nombreux autres médicaments (voir le Tableau 1).

Grossesse et allaitement – Le risque de malformations congénitales après l'utilisation d'un **ISRS** pendant la grossesse semble faible, et aucune augmentation de la mortalité périnatale n'a été observée⁶. Une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires, entre autres, a cependant été rapportée chez des enfants dont la mère avait pris la paroxétine durant le premier trimestre de la grossesse⁷. La prise d'**ISRS** durant le troisième trimestre est associée au syndrome comportemental du nouveau-né spontanément résolutif, au traitement dans une unité de soins intensifs néonataux et à un possible risque d'hypertension pulmonaire persistante chez les nouveau-nés.

La quantité de médicament excrété dans le lait maternel est plus élevée sous la fluoxétine que sous la plupart des autres **ISRS**; son métabolite actif à action prolongée est détectable dans le sérum de la plupart des nourrissons allaités durant les deux premiers mois de la vie. Le taux des autres **ISRS** dans le lait maternel est faible et ne devrait pas causer d'effets indésirables chez les nourrissons allaités⁸.

Les données portant sur l'emploi des **IRSN** chez les femmes enceintes sont limitées, mais un risque accru du syndrome comportemental du nouveau-né et de complications périnatales a été rapporté⁹.

La duloxétine est détectable dans le sérum des nourrissons allaités. La venlafaxine et son métabolite sont aussi détectés dans le sérum de la plupart des nourrissons allaités⁸.

BENZODIAZÉPINES – Les benzodiazépines (voir le Tableau 2) soulagent immédiatement les symptômes anxieux. Elles sont souvent utilisées en appoint aux **ISRS** ou **IRSN**, qui peuvent mettre des semaines avant d'atteindre l'efficacité complète. Les benzodiazépines peuvent contrer l'agitation pouvant survenir initialement sous les **ISRS** et les **IRSN**. Elles sont inefficaces dans le traitement de la dépression, qui accompagne souvent l'anxiété, et de nombreux patients ont peine à mettre fin au traitement par benzodiazépines.

Effets indésirables – Les benzodiazépines causent une dépression du SNC pouvant altérer les fonctions cognitives et l'aptitude à conduire et causer des chutes chez les sujets âgés. Elles causent aussi une dépendance et des symptômes de sevrage, y compris des convulsions, lorsqu'on met fin au traitement. Les benzodiazépines dont la demi-vie est brève (alprazolam [Xanax et génériques; et autres aux É.-U.], oxazépam et lorazépam [Ativan et génériques; et autres aux É.-U.]) ont plus tendance à causer des symptômes de sevrage. Les benzodiazépines sont souvent détectées chez les patients décédés d'une surdose d'opioïdes¹⁰; elles ne sont généralement pas recommandées chez les patients aux prises avec un trouble de toxicomanie. Les benzodiazépines sont inscrites à l'annexe IV des substances contrôlées.

Interactions médicamenteuses – Toutes les benzodiazépines, sauf le lorazépam, l'oxazépam et le témazépam (*Restoril* et génériques) sont métabolisées dans une certaine mesure par le CYP3A4. L'emploi concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4 augmente les concentrations sériques de benzodiazépines et donc le risque de toxicité; l'emploi d'inducteurs du CYP3A4 en diminue les concentrations sériques et peut-être l'efficacité¹¹. La prise concomitante de benzodiazépines et d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC augmente le risque de dépression du SNC. L'emploi concomitant d'un opioïde et d'une benzodiazépine est associé à une hausse significative du risque de surdose comparativement à la consommation d'un opioïde seulement¹².

Grossesse et allaitement – L'utilisation des benzodiazépines en début de grossesse est associée à un risque accru de fausses couches et de malformations fœtales^{13,14}.

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) juge les benzodiazépines comme modérément sûres pendant l'allaitement¹⁵. Le clonazépam (*Rivotril* [Klonopin aux É.-U.] et génériques) est doté d'une longue demi-vie et cause une sédation chez les nourrissons allaités. Le diazépam (*Valium* et génériques [et autres aux É.-U.]) est excrété dans le lait maternel et, en cas de prises multiples, son métabolite actif s'accumule dans le sérum des nourrissons allaités. La demi-vie du lorazépam et de l'oxazépam est plus brève et ces médicaments sont généralement préférables chez les femmes qui allaitent.

PRÉGABALINE – La prégabaline (*Lyrica* et génériques [et autres aux É.-U.]) est homologuée par l'*European Medicines Agency* (mais pas par la FDA ni Santé Canada) dans le traitement de l'anxiété et elle est grandement utilisée en Europe dans cette indication. Son activité anxiolytique semble provenir de l'inhibition de la libération du neurotransmetteur exciteur glutamate par les canaux calciques dépendants du voltage de type PQ. Dans les études cliniques, la prégabaline s'est montrée être à peu près aussi efficace qu'un **ISRS** ou un **IRSN** pour soulager les symptômes anxieux, et son début d'action semble plus rapide, apparaissant dans la semaine suivant l'instauration du traitement^{16,17}.

Effets indésirables – La prégabaline cause étourdissements, somnolence, prise pondérale, ataxie, sécheresse buccale, vision trouble et confusion. Elle est inscrite à l'annexe V des substances contrôlées parce que des cas d'euphorie en relation avec son usage ont été rapportés.

Interactions médicamenteuses – La prégabaline n'est pas métabolisée par le foie et elle n'induit ni n'inhibe les isoenzymes du cytochrome P450.

Grossesse et allaitement – Des anomalies structurelles fœtales et une toxicité développementale ont été observées chez les petits d'animaux ayant reçu de fortes doses de prégabaline.

La prégabaline est détectée dans le lait maternel; ses effets sur le nourrisson allaité et la production du lait sont inconnus.

BUSPIRONE – L'agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1a} buspirone est homologué par Santé Canada et la FDA en monothérapie dans le traitement de l'anxiété, mais il est principalement utilisé en appoint à d'autres médicaments. Dans des études contrôlées menées auprès de patients atteints d'un trouble d'anxiété généralisée, la buspirone s'est montrée être supérieure à un placebo, aussi efficace que le diazépam et la sertraline et moins efficace que la venlafaxine¹⁸⁻²⁰.

Effets indésirables – La buspirone peut causer des étourdissements, la somnolence, des nausées et des céphalées.

Tableau 1. ISRS et IRSN contre les troubles anxieux

Médicament	Quelques présentations	Posologie d'entretien habituelle (adultes) ¹	Interactions médicamenteuses ²	Coût aux É.-U. ³	Coût au Canada ⁶
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)					
Escitalopram – générique <i>Lexapro</i> (Allergan) <i>Cipralax</i> (Lundbeck)	co. à 5, 10, 20 mg; sol. de 1 mg/mL ⁷	TAG : 10 mg PO 1 f.p.j.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Métabolisé par le CYP2C19⁴ et 3A4 ▶ Faible potentiel d'interactions; il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose avec les inhibiteurs du 2C19 	5,40 \$ 344,20 N.D.	9,30 \$ N.H.C. 58,00
Fluoxétine – générique <i>Prozac</i> (Lilly)	caps. à 10, 20, 40 mg; co. à 10, 20, 60 mg; sol. de 20 mg/5 mL ⁸ caps. à 10, 20, 40 mg ⁹	Trouble panique^{5,10} : 20-60 mg PO 1 f.p.j.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Métabolisée par les CYP2D6⁴ et 2C9; inhibiteur puissant du 2D6 et inhibiteur modéré du 2C19 ▶ Pourrait réduire l'efficacité du tamoxifène ▶ Pourrait hausser les concentrations sériques des substrats du CYP2D6 	20,10 474,60	35,30 65,40
Paroxétine (HCl) – générique <i>Paxil</i> (GSK; Apotex aux É.-U.)	co. à 10, 20, 30, 40 mg ¹¹ co. à 10, 20, 30, 40 mg; susp. de 10 mg/5 mL ¹¹	TAG : 20-50 mg PO 1 f.p.j. Trouble panique⁵ : 10-60 mg PO 1 f.p.j. Trouble d'anxiété sociale : 20-60 mg PO 1 f.p.j.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Métabolisée par le CYP2D6; inhibiteur puissant du CYP2D6 ▶ Pourrait réduire l'efficacité du tamoxifène ▶ Pourrait augmenter les concentrations sériques des substrats du CYP2D6 	8,50 197,60	9,80 59,70
libération prolongée – générique <i>Paxil CR</i>	co. ER à 12,5, 25, 37,5 mg ¹²	Trouble panique⁵ : 12,5-75 mg PO 1 f.p.j. Trouble d'anxiété sociale : 12,5-37,5 mg PO 1 f.p.j.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Des doses plus faibles de paroxétine seraient nécessaires avec les inhibiteurs du CYP2D6 	60,00 199,90	N.H.C. 59,00
Paroxétine (mésylate) – <i>Pexeva</i> (Sebela)	co. à 10, 20, 30, 40 mg	TAG : 20-50 mg PO 1 f.p.j. Trouble panique⁵ : 10-60 mg PO 1 f.p.j.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Métabolisée par le CYP2D6; inhibiteur puissant du CYP2D6 ▶ Pourrait réduire l'efficacité du tamoxifène ▶ Pourrait augmenter les concentrations sériques des substrats du CYP2D6 ▶ Des doses plus faibles de paroxétine seraient nécessaires avec les inhibiteurs du CYP2D6 	372,80	N.H.C.
Sertraline – générique <i>Zoloft</i> (Pfizer)	co. à 25, 50, 100 mg; sol. de 20 mg/mL ¹³	Trouble panique⁵/Trouble d'anxiété sociale : 25-200 mg PO 1 f.p.j.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Métabolisée par le CYP2C19; inhibiteur modéré du CYP2D6 ▶ Faible potentiel d'interactions 	3,60 334,60	4,50 27,70
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)					
Duloxétine – générique <i>Cymbalta</i> (Lilly) <i>Drizalma Sprinkle</i> (Sun)	caps. à libération retardée à 20, 30, 60 mg ¹⁴ caps. à libération retardée à 20, 30, 40, 60 mg	TAG : 60-120 mg PO 1 f.p.j.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Métabolisée par le CYP1A2⁴ et 2D6; inhibiteur modéré du CYP2D6 ▶ Éviter les inhibiteurs puissants du 1A2 ▶ Les inhibiteurs du 2D6 augmentent les concentrations de duloxétine ▶ La duloxétine augmente les concentrations des substrats du CYP2D6 	33,00 249,30 N.D.	29,30 128,90 N.H.C.
Venlafaxine – libération prolongée – générique <i>Effexor XR</i> (Pfizer)	caps. ER à 37,5, 75, 150 mg	TAG/Trouble panique⁵ : 75-225 mg PO 1 f.p.j. Trouble d'anxiété sociale : 75 mg PO 1 f.p.j.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Métabolisée par le CYP2D6⁴ et 3A4 ▶ Faible potentiel d'interactions; les inhibiteurs du 3A4 pourraient augmenter les concentrations sériques 	9,00 443,30	5,50 61,60

ER : libération prolongée; TAG : trouble d'anxiété généralisée; PN.D. : prix non encore disponible; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; N.H.C. : non homologué au Canada

1. Posologie pour les indications homologuées par Santé Canada et la FDA, troubles anxieux. Le trouble obsessionnel compulsif et l'état de stress post-traumatique sont maintenant considérés comme des entités distinctes dans le DSM-5. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
2. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 18 septembre 2017 (epub). Accessible à : www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf. Consulté le 1^{er} août 2019.
3. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours (capsules ou comprimés) à la posologie d'entretien habituelle la plus faible chez les adultes contre le TAG. Le prix de la paroxétine à libération prolongée, de la fluoxétine et de la sertraline est basé sur la posologie d'entretien habituelle la plus faible contre le trouble panique; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 juillet 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
4. Voie métabolique principale.
5. Avec ou sans agoraphobie.
6. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours (en capsules ou comprimés) à la posologie d'entretien habituelle la plus faible chez les adultes contre le TAG en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juillet 2019). Le prix de la paroxétine à libération prolongée, de la fluoxétine et de la sertraline est basé sur la posologie d'entretien habituelle la plus faible contre le trouble panique.
7. Commercialisé au Canada en comprimés à 10 et 20 mg.
8. Commercialisé au Canada en capsules à 10, 20, 40, 60 mg et en solution de 20 mg/5 mL.
9. Commercialisé au Canada en capsules à 10 et 20 mg.
10. Non homologué au Canada contre l'agoraphobie.
11. Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 20, 30 mg.
12. Commercialisé au Canada en comprimés à libération prolongée à 12,5 et 25 mg.
13. Commercialisé au Canada en comprimés à 50 et 100 mg.
14. Au Canada, la duloxétine générique et *Cymbalta* sont commercialisés en capsules à libération retardée à 30 et 60 mg.

Tableau 2. Benzodiazépines homologuées par Santé Canada et la FDA contre les troubles anxieux¹

Médicament	Quelques présentations	Posologie d'entretien habituelle (adultes) ²	Coût aux É.-U. ³	Coût au Canada ⁷
Alprazolam – générique	co. et co. orodispersibles à 0,25, 0,5, 1, 2 mg; sol. de 1 mg/mL ^{4,8}	0,5-4 mg PO fractionnée 3 f.p.j. ^{5,9}	3,60 \$ ⁶	5,70 \$ ⁶
Xanax (Pfizer)	co. à 0,25, 0,5, 1, 2 mg ⁹		384,10 ⁶	29,30 ⁶
libération prolongée – générique	co. ER à 0,5, 1, 2, 3 mg	3-6 mg PO 1 f.p.j.	55,60	N.H.C.
Xanax XR			601,60	N.H.C.
Chlordiazépoxyde – générique	caps. à 5, 10, 25 mg	5-25 mg PO 3 ou 4 f.p.j.	48,60	6,60
Clonazépam – générique	co. à 0,5, 1, 2 mg; co. orodispersibles à 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2 mg ¹⁰	1-4 mg PO fractionnée 2 f.p.j.	2,40	5,60
Rivotril; Klonopin aux É.-U. (Roche)	co. à 0,5, 1, 2 mg ¹¹		150,80	15,70
Clorazépatate – générique	co. à 3,75, 7,5, 15 mg ¹²	15-60 mg PO 1 f.p.j. ou fractionnée	99,70	10,30
Tranxene T (Recordati Rare)	co. à 7,5 mg		646,80	N.H.C.
Diazépam – générique	co. à 2, 5, 10 mg; sol. de 5 mg/mL ^{4,13}	2-10 mg PO 2 à 4 f.p.j.	1,80	3,40
Valium (Roche)	co. à 2, 5, 10 mg ¹⁴		204,00	12,40 ¹⁵
Lorazépam – générique	co. à 0,5, 1, 2 mg; sol. de 2 mg/mL ^{4,16}	2-6 mg PO fractionnée	4,00	2,10
Ativan (Pfizer; Bausch aux É.-U.)	co. à 0,5, 1, 2 mg	2 ou 3 f.p.j.	1960,60	2,50
Oxazépam – générique	caps. à 10, 15, 30 mg ¹⁷	10-30 mg PO 3 ou 4 f.p.j.	140,60	3,20

ER : libération prolongée; N.H.C : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour

- Les benzodiazépines sont généralement réservées au traitement à court terme. L'alprazolam est homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement de l'anxiété et du trouble panique avec ou sans agoraphobie; la présentation à libération prolongée (non homologuée au Canada) est homologuée exclusivement dans le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie. Le clonazépam est homologué dans le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie. Au Canada, le clonazépam n'est pas homologué dans le traitement de l'anxiété ou des troubles paniques. Le chlordiazépoxyde, le clorazépatate, le diazépam, le lorazépam et l'oxazépam sont homologués dans le traitement du trouble anxieux et le soulagement bref des symptômes d'anxiété. Le chlordiazépoxyde (5-10 mg PO 3 ou 4 fois par jour la veille d'une intervention chirurgicale) et le diazépam (10 mg avant une intervention chirurgicale) sont également homologués pour traiter l'anxiété préopératoire. Au Canada, le chlordiazépoxyde, n'est pas homologué contre l'anxiété préopératoire.
- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours (capsules ou comprimés) à la posologie d'entretien habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 juillet 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- La solution doit être mélangée à des aliments liquides ou semi-solides puis consommée immédiatement.
- Des doses de jus qu'à 10 mg/jour sont parfois nécessaires dans le traitement du trouble panique.
- Prix pour 90 comprimés à 0,25 mg.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours (en capsules ou comprimés) à la posologie d'entretien habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juillet 2019).
- Commercialisé au Canada en comprimés à 0,25, 0,5, 1 et 2 mg.
- La dose quotidienne maximale recommandée au Canada est de 3 mg.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 0,25, 0,5, 1 et 2 mg.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 0,5 et 2 mg.
- Commercialisé au Canada en capsules à 3,75, 7,5 et 15 mg.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 2, 5 et 10 mg.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 5 mg.
- Prix pour un traitement de 30 jours à une dose de 5 mg PO 2 fois par jour.
- Au Canada, le lorazépam générique est présenté en comprimés à 0,5, 1 et 2 mg.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 15 et 30 mg.

Interactions médicamenteuses – L'emploi concomitant de buspirone et d'un ISRS ou d'un IRSN est fréquente, mais leur association peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. La buspirone est un substrat du CYP3A4; l'emploi concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4 augmente les concentrations sériques de la buspirone et peut-être aussi sa toxicité, et l'emploi concomitant d'inducteurs du CYP3A4 en diminue les concentrations sériques et peut-être aussi l'efficacité¹¹.

Grossesse et allaitement – Aucun effet indésirable sur le fœtus n'a été rapporté dans le cadre des études de reproduction portant sur la buspirone effectuées chez l'animal.

On ignore si la buspirone est excrétée dans le lait maternel; le fabricant recommande aux femmes d'éviter d'allaiter durant un traitement par ce médicament.

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES – Les antidépresseurs tricycliques amitriptyline, doxépine et imipramine (*Tofranil* et génériques) sont utilisés dans le traitement de l'anxiété réfractaire aux ISRS ou aux IRSN. Ils sont efficaces, mais leur emploi est limité par leurs effets anticholinergiques et autres effets indésirables.

Effets indésirables – Les antidépresseurs tricycliques causent fréquemment des effets indésirables anti-

cholinergiques (rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale, vision trouble, altération de la mémoire et confusion), hypotension orthostatique, prise pondérale, sédation et dysfonctionnement sexuel. Ils allongent aussi l'intervalle QT⁴ et retardent la conduction cardiaque, ce qui entraîne des arythmies et le décès dans les cas de surdose. L'exposition cumulative aux médicaments dotés de propriétés anticholinergiques puissantes est associée à la démence²¹.

Interactions médicamenteuses – Tous les antidépresseurs tricycliques sont principalement métabolisés par le CYP2D6; l'emploi concomitant d'inhibiteurs du CYP2D6 peut en augmenter les concentrations sériques et peut-être la toxicité¹¹. L'administration d'antidépresseurs tricycliques avec d'autres déprimeurs du SNC, modulateurs de la sérotonine ou anticholinergiques aurait des effets additifs. Les IMAO potentialisent les effets sérotoninergiques des antidépresseurs tricycliques; un intervalle sans médicament d'au moins deux semaines est recommandé lors du passage d'un antidépresseur tricyclique à un IMAO.

Grossesse et allaitement – L'utilisation d'antidépresseurs tricycliques durant la grossesse a été associée à l'agitation et à des convulsions chez le nouveau-né.

Tableau 3. Autres médicaments contre les troubles anxieux

Médicament	Quelques présentations	Posologie d'entretien habituelle (adultes) ²	Coût aux É.-U. ³	Coût au Canada ⁷
Prégabaline ¹ – générique <i>Lyrica</i> (Pfizer)	caps. à 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300 mg ⁸	150-600 mg PO fractionnée 2 ou 3 f.p.j.	P.N.D. 514,80 \$	12,40 \$ 75,80
Buspirone – générique	co. à 5, 7,5, 10, 15, 30 mg ⁹	15-60 mg PO fractionnée 2 ou 3 f.p.j. ¹⁰	27,20	19,60
Amitriptyline ¹ – générique	co. à 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg ¹¹	50-100 mg PO 1 f.p.j. ⁴	16,50	4,60
Doxépine – générique <i>Sinequan</i> (AA Pharma)	caps. à 10, 25, 50, 75, 100 mg caps. à 10, 25, 50, 75, 100 mg	75-150 mg PO 1 f.p.j.	40,70 N.D.	N.H.C. 34,00
Imipramine ¹ – générique <i>Tofranil</i> (Mallinckrodt)	co. à 10, 25, 50 mg ¹²	50-150 mg PO 1 f.p.j. ⁴	15,30 613,20	15,90 N.H.C.
Quétiapine ¹ – générique <i>Seroquel</i> (AstraZeneca)	co. à 25, 50, 100, 200, 300, 400 mg ^{13,14}	50-150 mg PO 1 f.p.j.	13,40 191,50	3,00 32,90
libération prolongée – générique <i>Seroquel XR</i>	co. ER à 50, 150, 200, 300, 400 mg	50-150 mg PO 1 f.p.j.	21,30 246,40	7,50 31,70
Propranolol ¹ – générique	co. à 10, 20, 40, 60, 80 mg ¹⁵	20-40 mg PO une fois ⁵	0,30 ⁶	0,10 ⁶

ER : libération prolongée; P.N.D. : une version générique a été homologuée le 22 juillet 2019, mais le prix n'est pas encore disponible; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.

- Non homologué par Santé Canada ou la FDA dans le traitement de l'anxiété.
- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- 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 d'entretien habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 juillet 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Posologie recommandée dans le traitement de la dépression.
- Prise environ une heure avant la prestation contre les symptômes anxieux.
- Prix d'un comprimé à 20 mg.
- 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 d'entretien habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juillet 2019).
- Commercialisé au Canada en capsules à 25, 50, 75, 150, 225 et 300 mg.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 10 mg.
- Au Canada, la dose d'entretien habituelle chez les adultes est de 10-45 mg PO fractionnée 2 ou 3 fois par jour.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 25, 50, 75 et 100 mg.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 25, 50 et 75 mg.
- Au Canada, le générique est commercialisé en comprimés à 25, 50, 100, 200 et 300 mg.
- Seroquel* est commercialisé au Canada en comprimés à 25, 100, 200 et 300 mg.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 20, 40 et 80 mg.

La plupart des antidépresseurs tricycliques semblent être sûrs pendant l'allaitement, mais la doxépine a été détectée dans le sérum des nourrissons allaités et peut causer la sédation.

AUTRES MÉDICAMENTS – Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), en particulier la phénelzine (*Nardil* et génériques; pas de génériques au Canada) sont efficaces dans le traitement du trouble d'anxiété sociale²² et du trouble panique²³, mais des interactions potentiellement graves avec la nourriture et d'autres médicaments (y compris les ISRS) en ont limité l'utilisation.

Les antipsychotiques de deuxième génération, en particulier la quétiapine à libération prolongée (*Seroquel XR* et génériques), sont efficaces en deuxième ou troisième intention dans le traitement des symptômes anxieux^{24,25}, mais ils causent sédation, prise pondérale, effets indésirables métaboliques, akathisie et, rarement, dyskinesies tardives.

Bien que cet usage ne soit pas homologué par Santé Canada ou la FDA, les bêtabloquants sont utilisés depuis de nombreuses années pour prévenir l'anxiété liée à la performance comme le trac. Une dose unique de propranolol prise environ une heure avant la prestation soulage efficacement les symptômes anxieux sans diminuer la qualité de la prestation²⁶. Les effets indésirables comme les étourdissements ou la bradycardie semblent rares lorsque le médicament est pris dans cette indication.

L'antihistaminique H₁ de première génération hydroxyzine (*Atarax* [*Vistaril* aux É.-U.] et génériques) est utilisé dans le traitement à court terme de l'anxiété. Il s'est montré efficace dans certaines études²⁷, mais les antihistaminiques H₁ de première génération causent des effets indésirables anticholinergiques comme la sécheresse buccale; ils peuvent aussi perturber l'apprentissage et la mémoire, altérer le rendement aux examens scolaires, réduire

la productivité au travail et augmenter le risque de blessures professionnelles ainsi que les accidents de la route. Lorsque ces médicaments sont pris le soir, les effets indésirables sur l'éveil et le rendement psychomoteur persistent jusqu'au lendemain. L'exposition cumulative aux médicaments dotés des propriétés anticholinergiques puissantes est associée à la démence²¹.

La gabapentine (*Neurontin* et génériques [et autres aux É.-U.]) est utilisée hors indication dans le traitement des troubles anxieux. Aucune étude adéquate ayant évalué son efficacité dans le traitement du trouble d'anxiété généralisée n'a été publiée^{17,28}. La gabapentine peut causer somnolence, étourdissements, ataxie, fatigue, nystagmus, vision trouble, confusion, œdème, prise pondérale et troubles moteurs. Elle est inscrite à l'annexe V des substances contrôlées dans certains états américains.

L'alcool est fréquemment utilisé en automédication contre l'anxiété. Il est potentiellement addictif, hépatotoxique, arythmogène, désinhibant, sédatif et mortel en cas de surdosage, en particulier chez les patients qui prennent d'autres sédatifs comme des benzodiazépines et des opioïdes.

Les produits contenant du cannabidiol (CBD) sont désormais largement distribués sous formes variées et sont commercialisés sans avoir reçu l'homologation de Santé Canada ni de la FDA dans le traitement de nombreuses affections, y compris l'anxiété (chez les animaux de compagnie et les humains). La puissance, la pureté, l'efficacité et l'innocuité de ces produits sont inconnues²⁹.

THÉRAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est au moins aussi efficace que la pharmacothérapie chez les adultes, et ces deux méthodes sont plus efficaces lorsqu'elles sont utilisées en

association que lorsqu'elles sont utilisées isolément pour traiter l'anxiété chez les enfants^{30,31}.

La TCC soulage les symptômes anxieux à peu près aussi rapidement qu'un ISRS, mais pas aussi rapidement qu'une benzodiazépine. Même après un traitement relativement bref (1-5 mois), la réponse à la TCC est plus durable que la réponse obtenue sous une pharmacothérapie de durée comparable.

Les personnes pratiquant la TCC sont les psychiatres, psychologues, travailleurs sociaux, adjoints aux médecins, infirmières praticiennes et techniciens en psychiatrie. La certification et les exigences en matière d'obtention d'un permis varient en fonction de la province ou du territoire (des états aux É.-U.). Au Canada, la certification est offerte par l'entremise de l'Association canadienne des thérapies cognitives et comportementales (ACTCC); aux É.-U., la *National Association of Cognitive-Behavioral Therapists* (NACBT) offre quatre niveaux de certification. La NACBT et l'*Association for Behavioral and Cognitive Therapies* (ABCT) offrent des répertoires de thérapeutes sur leur site internet respectif. Les TCC sont proposées dans différents contextes, individuellement ou en groupe, en ligne (vidéo, application mobile, texto) ou par téléphone³². ■

1. B Bandelow et coll. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2017; 19:93.
2. A Slee et coll. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 393:768.
3. Médicaments pour traiter la dépression. *Lettre Médicale* 2016; 40:47.
4. RL Woosley et KA Romero. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 1^{er} août 2019.
5. Citalopram, escitalopram et intervalle QT. *Lettre Médicale* 2013; 37:35.
6. O Stephansson et coll. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013; 309:48.
7. A Berard et coll. Paroxetine use during pregnancy and perinatal outcomes including types of cardiac malformations in Quebec and France: a short communication. *Curr Drug Saf* 2012; 7:207.
8. Lactmed. Accessible à : www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm. Consulté le 1^{er} août 2019.
9. C Bellantuono et coll. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol* 2015; 30:143.
10. CL Mattson et coll. Opportunities to prevent overdose deaths involving prescriptions and illicit opioids, 11 states, July 2016-June 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:945.
11. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 September 18 (epub). Accessible à : medical-letter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
12. I Hernandez et coll. Exposure-response association between concurrent opioid and benzodiazepine use and risk of opioid-related overdose in Medicare Part D beneficiaries. *JAMA Netw Open* 2018; 1:e180919.
13. O Sheehy et coll. Association between incident exposure to benzodiazepines in early pregnancy and risk of spontaneous abortion. *JAMA Psychiatry* May 15, 2019 (epub).
14. SC Tinker et coll. Use of benzodiazepine medications during pregnancy and potential risk for birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Birth Defects Res* 2019; 111:613.
15. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008; 111:1001.
16. DS Baldwin et coll. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9:883.
17. HK Greenblatt et DJ Greenblatt. Gabapentin and pregabalin for the

treatment of anxiety disorders. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018; 7:228.

18. JP Feighner et coll. A double-blind comparison of buspirone and diazepam in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:103.
19. JB Cohn et K Rickels. A pooled, double-blind comparison of the effects of buspirone, diazepam and placebo in women with chronic anxiety. *Curr Med Res Opin* 1989; 11:304.
20. N Mokhber et coll. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64:128.
21. CAC Coupland et coll. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control study. *JAMA Intern Med* 2019 June 24 (epub).
22. C Blanco et coll. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:286.
23. DV Sheehan et coll. Current concepts in psychiatry. Panic attacks and phobias. *N Engl J Med* 1982; 307:156.
24. N Maneeton et coll. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10:259.
25. TJ Kreys et SV Phan. A literature review of quetiapine for generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 2015; 35:175.
26. JA Bourgeois. The management of performance anxiety with beta-adrenergic blocking agents. *Jefferson Journal of Psychiatry* 1991; 9:13.
27. G Guaiana et coll. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12):CD006815.
28. M Markota et RJ Morgan. Treatment of generalized anxiety disorder with gabapentin. *Case Rep Psychiatry* 2017; 2017: 6045017.
29. FDA Press Announcement. FDA warns company marketing unapproved cannabidiol products with unsubstantiated claims to treat cancer, Alzheimer's disease, opioid withdrawal, pain and pet anxiety. Accessible à : www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-company-marketing-unapproved-cannabidiol-products-unsubstantiated-claims-treat-cancer. Consulté le 1^{er} août 2019.
30. MA Katzman et coll. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014; 14 (Suppl 1):S1.
31. JT Walkup et coll. Cognitive behavior therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008; 359:2753.
32. GA Brenes et coll. Telephone-delivered cognitive behavioral therapy and telephone-delivered nondirective support therapy for rural older adults with generalized anxiety disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:1012.

► **Jornay PM – Méthylphénidate administré le soir dans le traitement du TDAH**

La FDA a homologué *Jornay PM* (Ironshore; non homologué au Canada), le méthylphénidate en capsules composées d'une couche externe à libération retardée et d'une couche interne à libération prolongée, pour le traitement quotidien le soir du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les patients de ≥ 6 ans. *Jornay PM* est la première présentation de méthylphénidate devant être administrée le soir à être commercialisée aux États-Unis; les autres présentations de méthylphénidate à action prolongée se prennent le matin^{1,2}. *Jornay PM* est commercialisé précisément pour les patients qui présentent des symptômes disruptifs du TDAH en matinée.

MÉTHYLPHÉNIDATE – Les présentations de méthylphénidate à action prolongée sont couramment utilisées dans le traitement du TDAH chez les enfants et les adultes (voir le Tableau 2). Leur action débute généralement 20 à 60 minutes suivant la prise; leur durée d'action varie selon les présentations, mais elle est habituellement de 8 à 16 heures. Toutes les préparations de méthylphénidate sont inscrites à l'annexe II des substances contrôlées.

LA NOUVELLE PRÉSENTATION – *Jornay PM* contient des microbilles enrobées d'une couche externe à libération retardée qui empêche le méthylphénidate d'être libéré pendant environ 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 journée. Dans les études pharmacocinétiques menées auprès d'adultes, d'adolescents et d'enfants qui ont pris une dose de médicament le soir (aux alentours de 21 heures), le pic de concentrations sériques a été atteint à en moyenne 15,6 heures chez les adultes, 17,1 heures chez les adolescents et 17,7 heures chez les enfants. Les concentrations sériques du médicament s'abaissaient ensuite lentement pendant le reste de la journée. Le méthylphénidate était complètement éliminé à 48 heures³. La biodisponibilité relative de la nouvelle présentation est de 73,9 % celle du méthylphénidate oral à libération immédiate⁴.

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation de la nouvelle présentation par la FDA s'appuyait sur les résultats d'une étude à double insu (disponible sous forme d'affiche et résumée sur la notice d'emballage) menée auprès de 125 enfants de 6 à 12 ans atteints de TDAH. Dans une phase en mode ouvert, la dose de méthylphénidate a été progressivement augmentée sur 6 semaines jusqu'à une dose et un intervalle posologique optimaux, puis les enfants ont été traités une semaine de traitement par. Après l'optimisation de la dose, l'heure d'administration la plus courante était 20 heures. Les enfants ont alors été répartis aléatoirement pour recevoir une semaine de traitement par la dose optimisée du médicament actif ou un placebo. Après la phase de traitement, les enfants ont été évalués à 7 reprises pendant 12 heures (entre 8 et 20 heures) au moyen de l'échelle SKAMP notée par les enseignants à 13 items, qui mesure les symptômes de TDAH en contexte d'école-laboratoire (score de 0 à 78, les valeurs les plus élevées indiquent des symptômes plus sévères). Comparativement

Tableau 1. Pharmacologie

Présentation	Capsules à libération retardée et prolongée à 20, 40, 60, 80 et 100 mg
Voie d'administration	Orale
T _{max} (médián)	14 heures (à jeun); ~16,5 heures (avec un repas riche en graisses) ¹
Début d'action	~12-13 heures ²
Durée d'action	7-12 heures ³
Élimination	Principalement dans l'urine (~90 %)
Demi-vie	5,9 heures ¹
<p>1. Chez les adultes en bonne santé après une dose unique de 100 mg. Pas plus de 5 % de la dose totale du médicament est disponible durant les 10 premières heures après la prise.</p> <p>2. Après ingestion. Basées sur les différences statistiquement significatives de l'efficacité par rapport au placebo aux différents points de mesure.</p> <p>3. Depuis le début de l'action.</p>	

Tableau 2. Quelques produits contenant du méthylphénidate à action prolongée

Médicament	Quelques présentations	Dose initiale (enfants) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁰
Dexméthylphénidate				
<i>Focalin XR</i> (Novartis)	caps. ER à 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 mg ³	5 mg le matin	380,50 \$ 177,50	N.H.C. N.H.C.
Méthylphénidate				
<i>Adhansia XR</i> (Adlon)	caps. ER à 25, 35, 45, 55, 70, 85 mg ^{3,4}	25 mg le matin	299,40	N.H.C.
<i>Aptensio XR</i> (Rhodes)	caps. ER à 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 mg ^{3,4}	10 mg le matin	236,00	N.H.C.
<i>Biphentin</i> (Purdue)	caps. ER à 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 mg ^{3,4}	10 mg le matin	N.D.	24,30 \$
<i>Concerta</i> (Janssen) générique ⁵	co. ER à 18, 27, 36, 54 mg ⁶	18 mg le matin	347,60 187,80	15,70 77,70
<i>Cotempla XR-ODT</i> (Neos)	co. orodispersible ER à 8,6, 17,3, 25,9 mg ^{4,7}	17,3 mg le matin	370,90	N.H.C.
<i>Daytrana</i> (Noven)	timbres transdermiques ER de 10, 15, 20, 30 mg	10 mg le matin ⁹	366,10	N.H.C.
<i>Foquest</i> (Purdue)	caps. ER à 25, 35, 45, 55, 70, 85 mg ^{3,4}	25 mg le matin	N.D.	84,90
<i>Jornay PM</i> (Ironshore)	caps. ER à 20, 40, 60, 80, 100 mg ^{3,4}	20 mg le soir	370,00	N.H.C.
<i>QuilliChew ER</i> (Tris)	co. ER à croquer à 20, 30, 40 mg ⁴	20 mg le matin	331,80	N.H.C.
<i>Quillivant XR</i> (Tris)	susp. orale ER de 25 mg/5 mL ^{4,9}	20 mg le matin	282,50	N.H.C.
<i>Ritalin SR; Ritalin LA</i> (Novartis) générique	caps. ER à 10, 20, 30, 40 mg ^{3,4,11}	20 mg le matin	298,60 136,20	8,50 24,50

ER : libération prolongée; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.
 1. Posologie pour les enfants de ≥ 6 ans. Les différentes présentations ne sont pas équivalentes en milligrammes.
 2. 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 pédiatrique initiale; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 juillet 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
 3. Les capsules peuvent être avalées entières ou ouvertes et leur contenu saupoudré sur de la compote de pommes. Les capsules ne doivent pas être écrasées ni mâchées.
 4. L'alcool peut entraîner la libération plus rapide du méthylphénidate, il doit donc être évité.
 5. Seul le produit générique distribué par Patriot Pharmaceuticals est bioéquivalent au produit de marque.
 6. Doivent être avalés entiers; ne doivent pas être écrasés ni mâchés.
 7. Équivalent à 10, 20 et 30 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.
 8. Le timbre doit être appliqué 2 heures avant qu'un effet soit nécessaire et retiré 9 heures après sa mise en place. Si nécessaire, il peut être enlevé avant que le délai de 9 heures soit écoulé.
 9. *Quillivant XR* doit être reconstitué avant l'administration et demeure stable durant 4 mois. Il est commercialisé en flacons de 60, 120, 150 ou 180 mL. Chaque flacon est conditionné avec une seringue graduée et un adaptateur.
 10. 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 pédiatrique initiale en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juillet 2019).
 11. Au Canada le méthylphénidate générique à action prolongée et *Ritalin SR* sont commercialisés en comprimés à libération prolongée de 20 mg.

au placebo, la moyenne de tous les scores SKAMP était significativement inférieure sur le plan statistique chez les enfants sous le médicament actif (14,8 c. 20,7)⁵. Le score SKAMP combiné était significativement inférieur sur le plan statistique sous le médicament actif à 9, 10, 12, 14 et 16 heures, mais pas à 8, 18, 19 et 20 heures⁶.

Dans une autre étude à double insu, 161 enfants de 6 à 12 ans atteints de TDAH ont été répartis aléatoirement pour recevoir pendant 3 semaines une dose de la nouvelle présentation ou un placebo, le soir. Le score à l'échelle d'évaluation du TDAH (score de 0 à 54, les valeurs les plus élevées indiquent des symptômes plus sévères) des enfants sous le médicament actif était significativement plus faible que le score des enfants sous le placebo (moyenne 24,1 c. 31,2)⁷.

Aucune étude n'a comparé l'efficacité de *Jornay PM* à celle d'autres présentations de méthylphénidate à libération prolongée ou à d'autres stimulants.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous *Jornay PM* dans le cadre des études cliniques étaient insomnie (33 %), perte d'appétit (19 %), céphalées (10 %), vomissements (9 %), hausse de la tension artérielle diastolique (7 %), labilité émotionnelle et sautes d'humeur (6 %), nausées (6 %) et hyperactivité psychomotrice (5 %). Le méthylphénidate cause aussi une perte pondérale, un ralentissement de la croissance, la dyspepsie, la sécheresse buccale, des douleurs abdominales, l'anxiété, la nervosité, l'agitation, l'irritabilité, des tics, des étourdissements, des vertiges, des tremblements, la vision trouble, la tachycardie, des palpitations, l'hyperhidrose, une baisse de la libido, la fièvre et le priapisme.

Les stimulants induisent ou exacerbent les symptômes chez les patients atteints d'un trouble psychiatrique; ces médicaments doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents de manie, de psychose, de dépendance aux drogues ou d'alcoolisme. Plusieurs études d'envergure n'ont pas montré que les stimulants utilisés dans le traitement du TDAH augmentaient le risque d'événements cardiovasculaires graves chez les enfants ou les adultes. Les stimulants doivent quand même être évités chez les patients qui présentent une anomalie cardiaque structurale, une cardiomyopathie, une arythmie cardiaque grave ou une maladie coronarienne.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas d'études adéquates ayant porté sur le méthylphénidate chez les femmes enceintes. Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rates et des lapines gravides ayant respectivement reçu des doses de méthylphénidate jusqu'à 2 et 9 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme. Des cas de spina bifida ont été observés chez les lapins et une perte pondérale a été observée chez les rats qui avaient reçu respectivement 31 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Le méthylphénidate est présent en petites quantités dans le lait maternel; aucun effet indésirable sur les nourrissons allaités n'a été rapporté, mais il n'existe pas d'étude à long terme.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi concomitant de stimulants du SNC comme le méthylphénidate et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) peut entraîner des crises hypertensives et est contre-indiqué; le méthylphénidate ne doit pas être pris avec un IMAO ou durant 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Jornay PM* n'est pas équivalent en milligrammes aux autres présentations de méthylphénidate. La dose initiale recommandée de *Jornay PM* est de 20 mg une fois par jour le soir, toujours prise avec ou sans nourriture. Le moment de la prise peut être ajusté en fonction de l'efficacité du médicament le lendemain matin et tout au long de la journée. La dose quotidienne est

Résumé : *Jornay PM* - Méthylphénidate administré le soir

- ▶ Méthylphénidate en capsules à libération retardée et à libération prolongée.
- ▶ Homologué par la FDA dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les patients de ≥ 6 ans.
- ▶ Première présentation de méthylphénidate à action prolongée à être administrée le soir.
- ▶ Offre une autre possibilité thérapeutique aux patients qui manifestent des symptômes disruptifs du TDAH en matinée.
- ▶ Aucune étude ayant directement comparé *Jornay PM* aux autres présentations de méthylphénidate à action prolongée ou à d'autres stimulants n'a été publiée.
- ▶ On ignore si l'absorption lente et l'élimination prolongée causeront des effets indésirables persistants.

progressivement augmentée par paliers hebdomadaires de 20 mg jusqu'à un maximum de 100 mg. Les capsules doivent être avalées entières (elles ne doivent pas être écrasées ni mâchées); elles peuvent aussi être ouvertes et leur contenu réparti sur de la compote de pommes puis consommées immédiatement. L'alcool consommé en association avec *Jornay PM* peut entraîner la libération rapide du méthylphénidate; il doit donc être évité.

CONCLUSION – *Jornay PM* (non homologué au Canada), le méthylphénidate en capsules à libération retardée et prolongée à prendre le soir, offre une autre possibilité thérapeutique aux patients atteints de TDAH qui manifestent des symptômes disruptifs au réveil. On ignore si l'absorption lente et l'élimination prolongée causeront des effets indésirables persistants, tels qu'une perte d'appétit. ■

1. Médicaments pour traiter le TDAH. Lettre Médicale 2015; 38:145.
2. Cotelpla XR-ODT – Un autre méthylphénidate à action prolongée dans le traitement du TDAH. Lettre Médicale 2017; 41:135.
3. A Childress et coll. Single-dose pharmacokinetics of HLD200, a delayed-release and extended-release methylphenidate formulation, in healthy adults and in adolescents and children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018; 28:10.
4. T Liu et coll. Pharmacokinetics of HLD200, a delayed-release and extended-release methylphenidate: evaluation of dose proportionality, food effect, multiple-dose modeling, and comparative bioavailability with immediate-release methylphenidate in healthy adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019; 29:181.
5. AC Childress et coll. Efficacy and safety of delayed-release and extended-release methylphenidate (DR/ER-MPH) in children with ADHD: results from a pivotal phase 3 classroom trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018; 57:s166. Accessible à: [www.jaacap.org/article/S0890-8567\(18\)31458-8/fulltext](http://www.jaacap.org/article/S0890-8567(18)31458-8/fulltext). Consulté le 1^{er} août 2019.
6. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Summary review. Accessible à: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209311Orig1s000SumR.pdf. Consulté le 1^{er} août 2019.
7. SR Pliszka et coll. Efficacy and safety of HLD200, delayed-release and extended-release methylphenidate, in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017; 27:474.

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 questions, and submit answers online. A score of 70% or greater is required to pass the exam. 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 immediately upon successful completion of the 130-question post-activity exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive activities allow you to learn at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive activities are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/activity.

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 01/01/2019. 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. Participants who successfully complete this activity can claim 2 Prescribed credits.

AAPA: This program has been reviewed and is approved for a maximum of 52.00 AAPA Category 1 CME credits by the AAPA Review Panel. Approval is valid for one year from the issue date of 01/01/2019. Participants may submit the post-test at any time during that period. Each issue is approved for 2 AAPA Category 1 CME credits. This program was planned in accordance with AAPA CME Standards for Enduring Material Programs and for Commercial Support of Enduring Material Programs.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU).



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.

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.

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.

LEARNING OBJECTIVES:

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 anxiety disorders.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of anxiety disorders and compare them based on their efficacy, dosage and administration, adverse effects, drug interactions, and cost.
3. Review the efficacy and safety of the new evening-dosed methylphenidate formulation (*Jornay PM*) for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD).

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 1578 Questions

(Correspond to questions #21-30 in Comprehensive Activity #81, available January 2020)

Drugs for Anxiety Disorders

- SNRIs can cause:
 - thrombosis
 - a dose-dependent increase in blood pressure
 - hypertriglyceridemia
 - acute renal failure
- A 33-year-old woman being treated with cognitive behavioral therapy for depression has developed severe anxiety symptoms, and her therapist has referred her to you for pharmacologic treatment. She would like to take a drug that would treat her depression as well as her anxiety. You could tell her that:
 - drugs for treatment of anxiety tend to aggravate depression
 - Xanax is effective for treatment of both disorders
 - an SSRI is generally used for initial treatment of anxiety and should relieve her anxiety symptoms within hours
 - an SSRI is generally used for initial treatment of anxiety and is also effective for treatment of depression
- An increased risk of cardiovascular and other malformations has been reported in infants whose mothers took which SSRI during the first trimester of pregnancy?
 - escitalopram
 - fluoxetine
 - paroxetine
 - sertraline
- Benzodiazepines:
 - are preferred for treatment of anxiety in patients with a substance abuse disorder
 - do not interact with other drugs
 - can cause withdrawal symptoms
 - are the drugs of choice for long-term treatment of anxiety
- Bupirone:
 - is used mainly as an adjunct to other drugs for treatment of anxiety
 - is not recommended for use in women who are breastfeeding
 - has been shown to be as effective as sertraline in clinical trials
 - all of the above
- Tricyclic antidepressants:
 - have few drug interactions
 - can cause anticholinergic and other adverse effects and are potentially lethal in overdose
 - are the drugs of choice for first-line treatment of anxiety
 - all of the above
- A 46-year-old professor from Germany has been taking pregabalin for treatment of anxiety for many years. He is on sabbatical in the US and was referred to you for treatment of anxiety. You could tell him that:
 - pregabalin is available in the US but has not been approved by the FDA for treatment of anxiety
 - in clinical trials, pregabalin was not as effective as an SSRI or an SSRI in relieving anxiety symptoms
 - pregabalin takes longer than an SSRI to relieve anxiety symptoms
 - pregabalin interacts with many other drugs
- Which of these drugs can be used in a single dose to prevent performance anxiety?
 - bupirone
 - fluoxetine
 - propranolol
 - venlafaxine

Jornay PM – Evening-Dosed Methylphenidate for ADHD

- Jornay PM is taken at night to:
 - improve efficacy in the evening
 - improve efficacy in the morning
 - reduce adverse effects in the morning
 - all of the above
- In clinical trials, *Jornay PM* was:
 - significantly more effective than placebo in reducing SKAMP combined scores from 9 AM to 4 PM
 - significantly more effective than placebo in reducing SKAMP combined scores at all measured time points between 8 AM and 8 PM
 - associated with early awakening
 - all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-578-H01-P; Release: August 12, 2019, Expire: August 12, 2020
Comprehensive Activity 81: 0379-0000-20-081-H01-P; Release: January 2020, Expire: January 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; **VENTES DE LICENCES SUR SITE:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **VICE-PRÉSIDENT ET ÉDITEUR:** Yosef Wissner-Levy

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
Télé.: 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.