

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DU TDAH

Hervé JAVELOT
EPSAN, Brumath
Faculté de Médecine, Strasbourg

APHAL

21 Septembre 2021



Webinar



- <https://www.afpbn.org/webinar-de-la-section-tdah/>

afpbn Accueil À Propos Média Room Nos Sections Contact Connexion ou Adhésion

afpbn

WEBINAR des sections TDAH & neuropsychopharmacologie

TDAH de l'adulte : le traitement médicamenteux en pratique

17 septembre / 12h30 - 13h30
organisé par Dr Hervé Javelot & Dr Sebastien Weibel

17 septembre 2021

REPLAY - Webinar des sections TDAH & Neuropsychopharmacologie - 17/09/2021

Webinar Sopsy

2^{ème} PARTIE
Insomnie
21 octobre 2021 / 15h00 - 17h00

LES NOUVEAUX ENJEUX ET PISTES THÉRAPEUTIQUES DANS L'INSOMNIE

Avec le soutien institutionnel de
BIOCODEX VitolAire

Sopsy afpbn SFRMS

6 septembre 2021

Webinar de la section SOPSY - Insomnie 2ème partie

La deuxième partie du webinar de la section

afpbn

REPLAY

Webinar
"Neurofeedback en psychiatrie avec modulation !"

Judi 2 septembre 2021

Organisé par
Jean-Marie Batail et Jean-Arthur Micoulaud-Franchi

Sur www.afpbn.org

3 septembre 2021

REPLAY - Webinar de la section NEXT

Retrouvez le replay du webinar du 02 septembre !
<https://youtu.be/Gv65DC4fni4>

- Neuropharmacologie du TDAH



- Traitements du TDAH

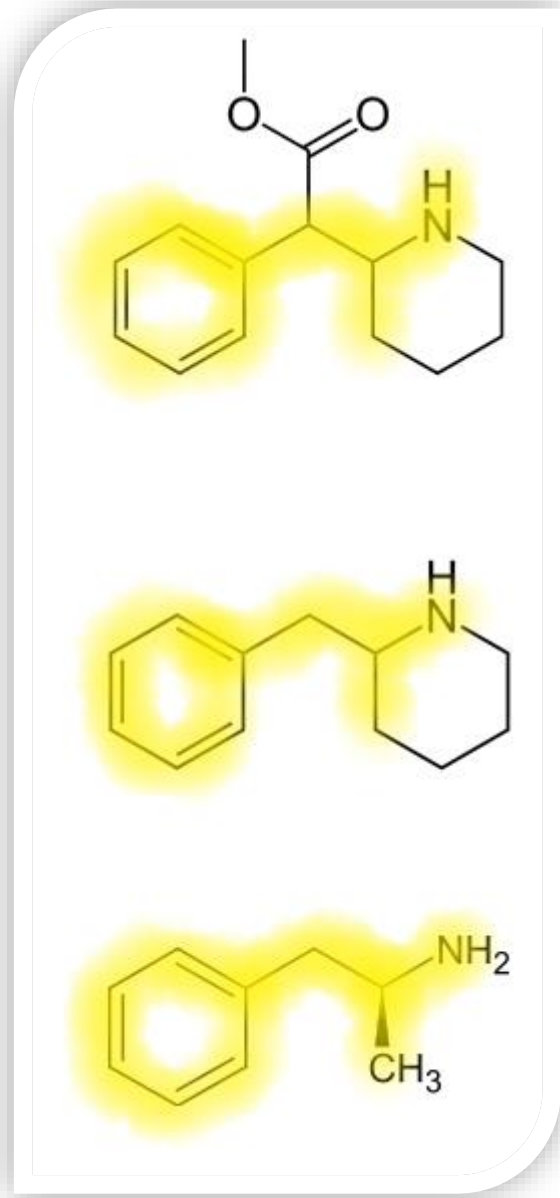


- Traitements psychostimulants

- = méthylphénidate & amphétamines (ATU)

- Traitements noradrénergiques

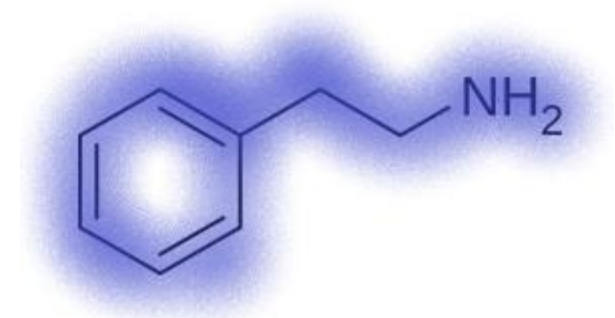
- = atomoxétine (ATU) (& clonidine, guanfacine)



Méthylphénidate

Benzylpipéridine

D-Amphétamine



Phénéthylamine (PEA)
amine trace



Dopamine

Neuropharmaco #TDAH





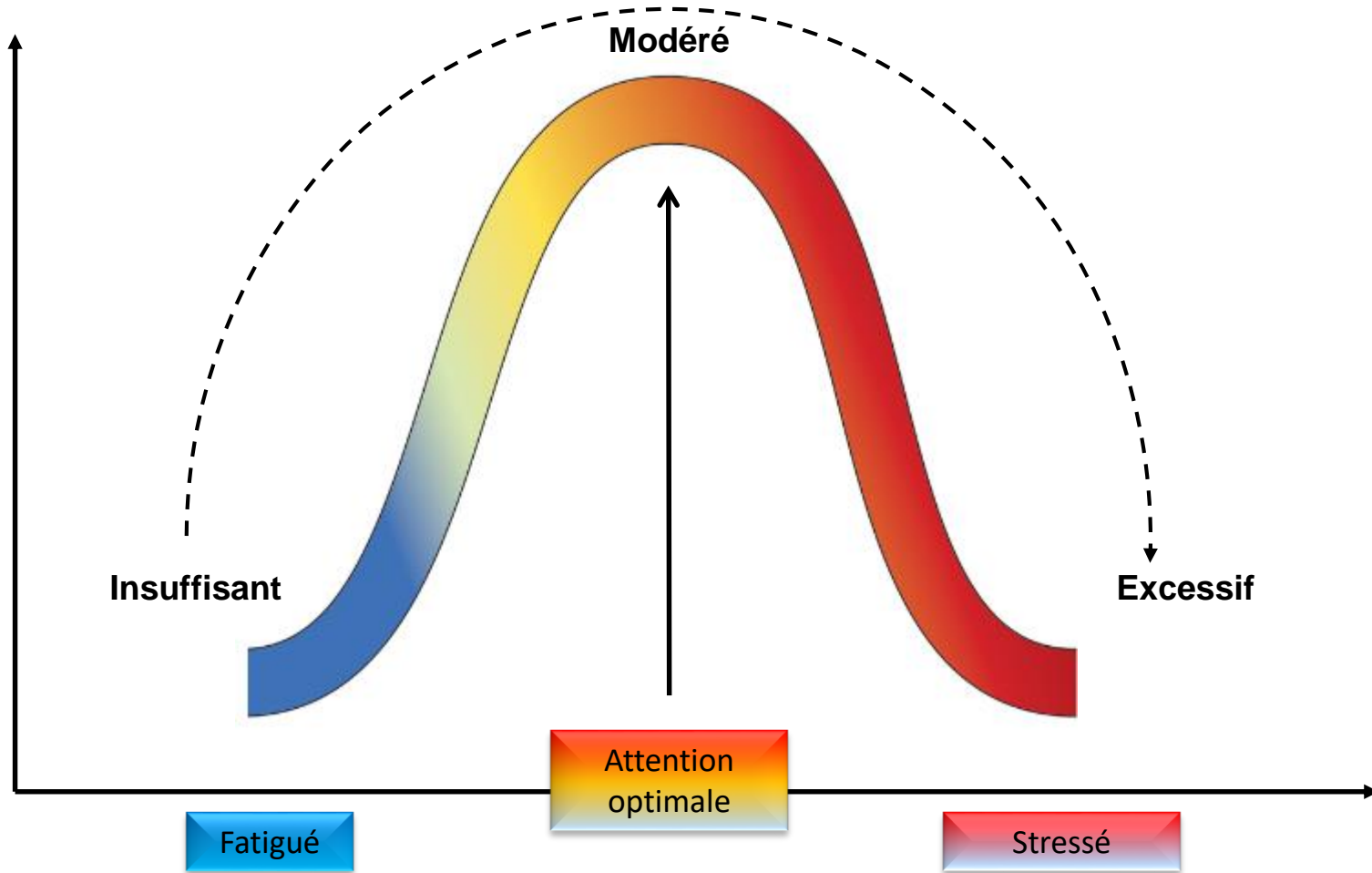
Niveau de stimulation noradrénergique ou dopaminergique

« Focalisé »
« Organisé »
« Responsable »

Capacités du
CORTEX
PREFRONTAL



« Distractif »
« Désorganisé »
« Oublieux »
« Impulsif »



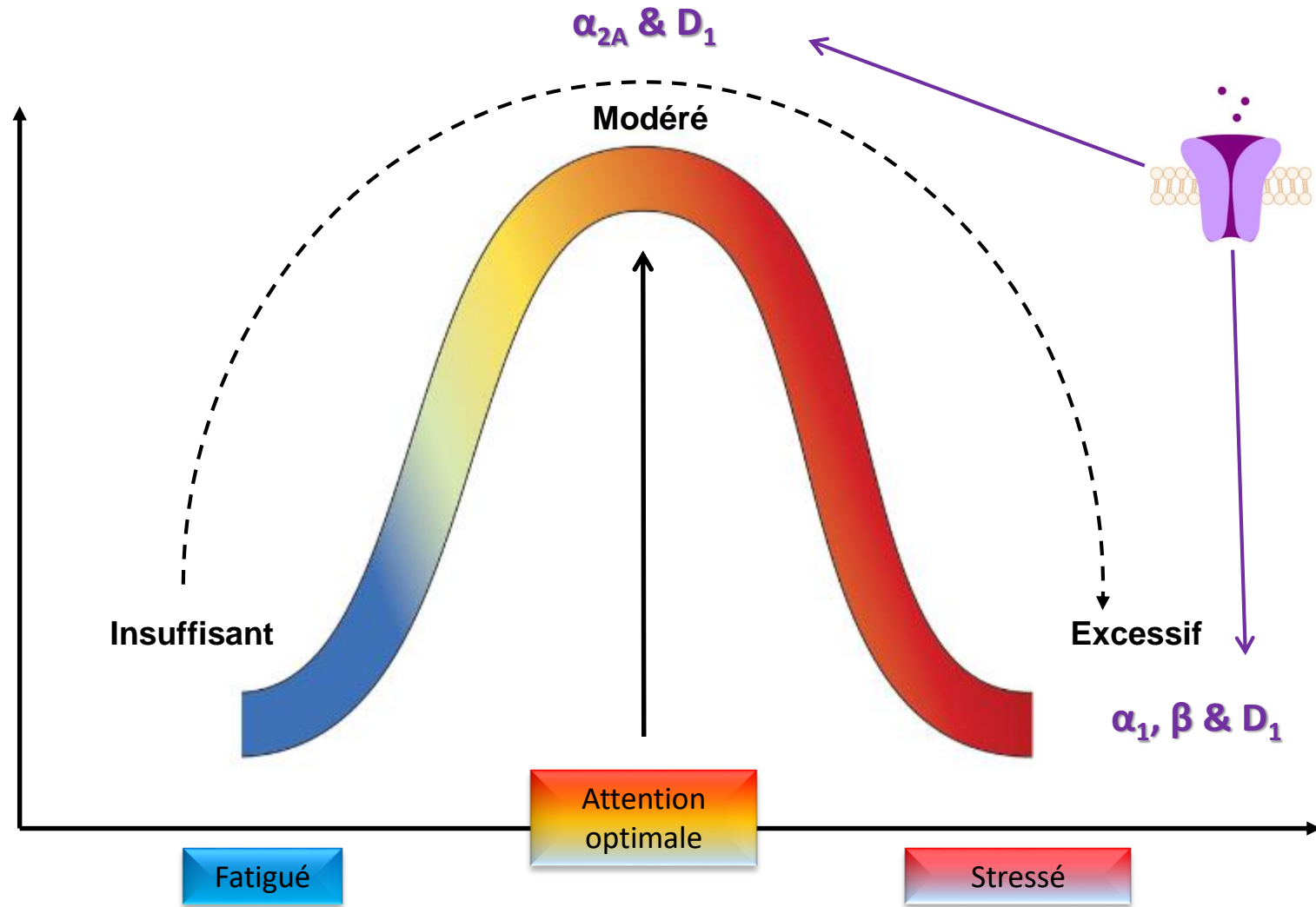


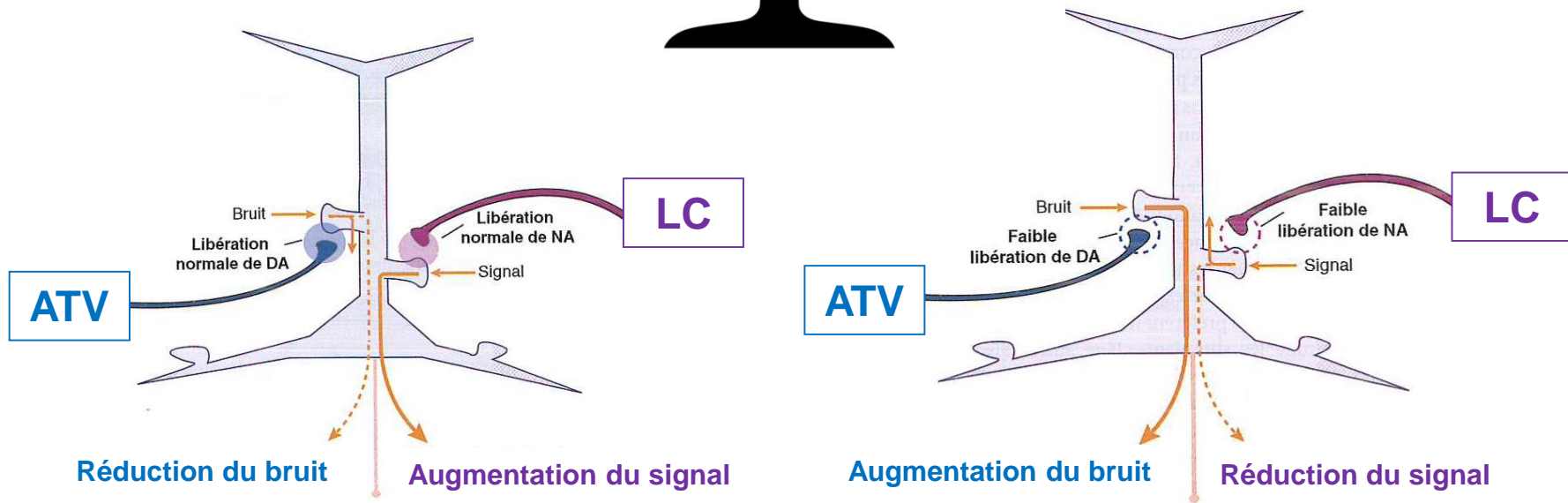
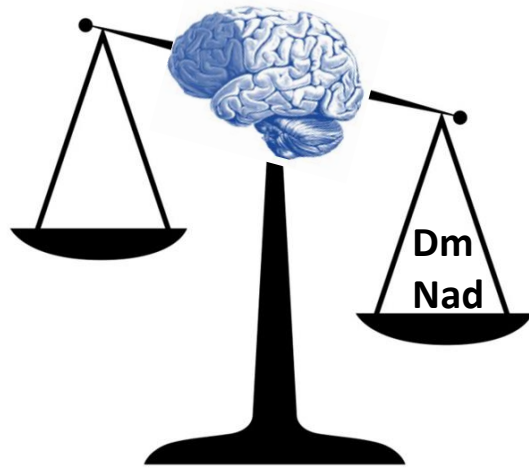
« Focalisé »
« Organisé »
« Responsable »

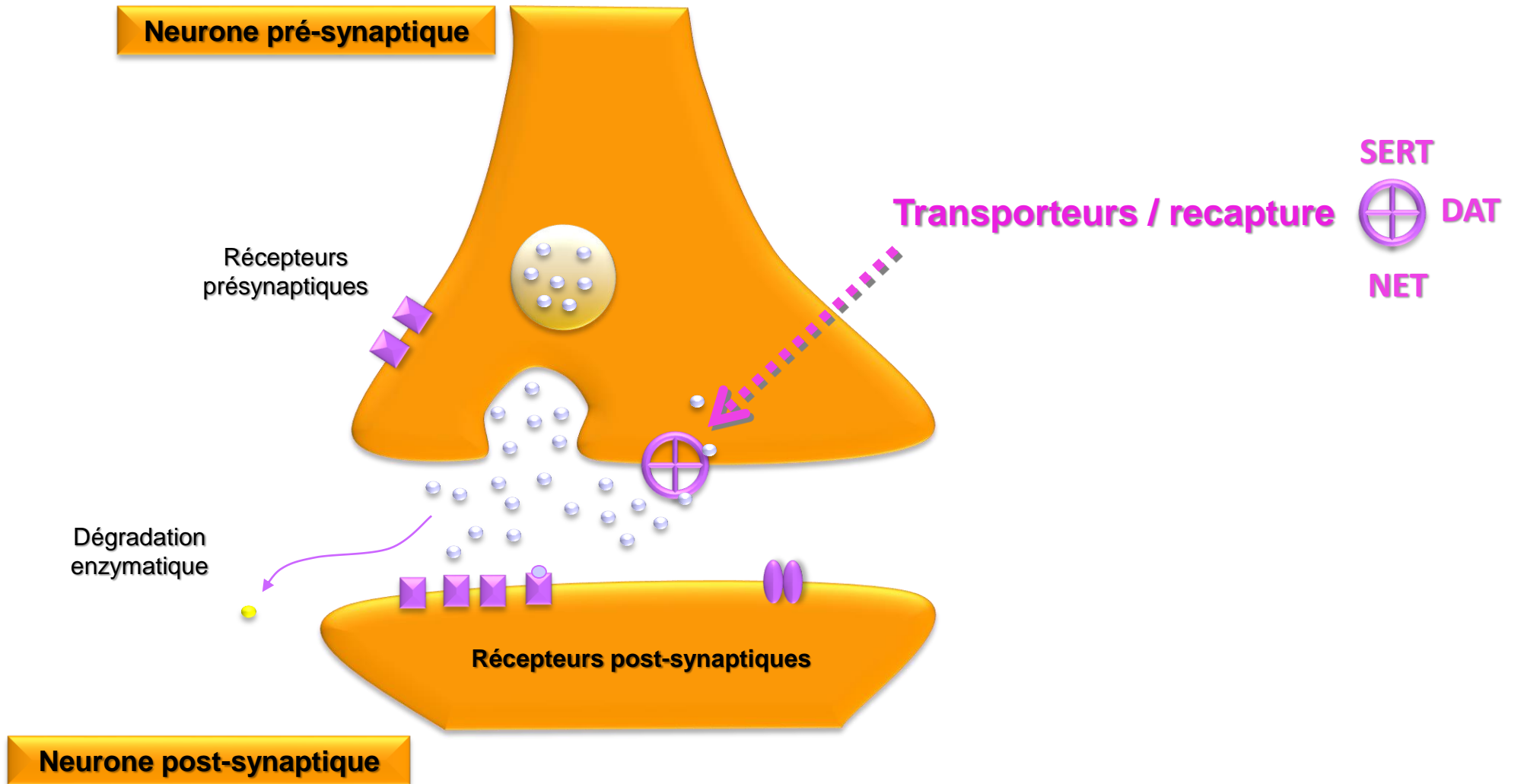
Capacités du
CORTEX
PREFRONTAL



« Distrait »
« Désorganisé »
« Oublieux »
« Impulsif »

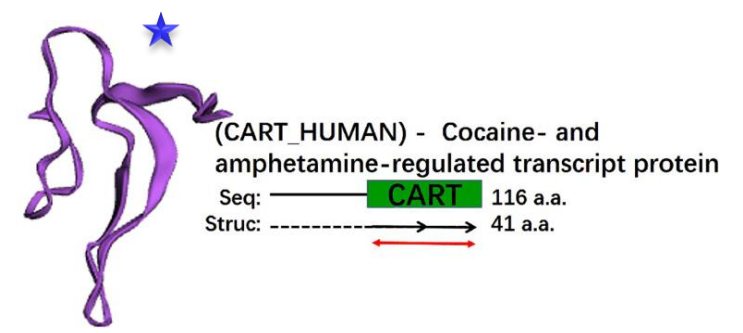
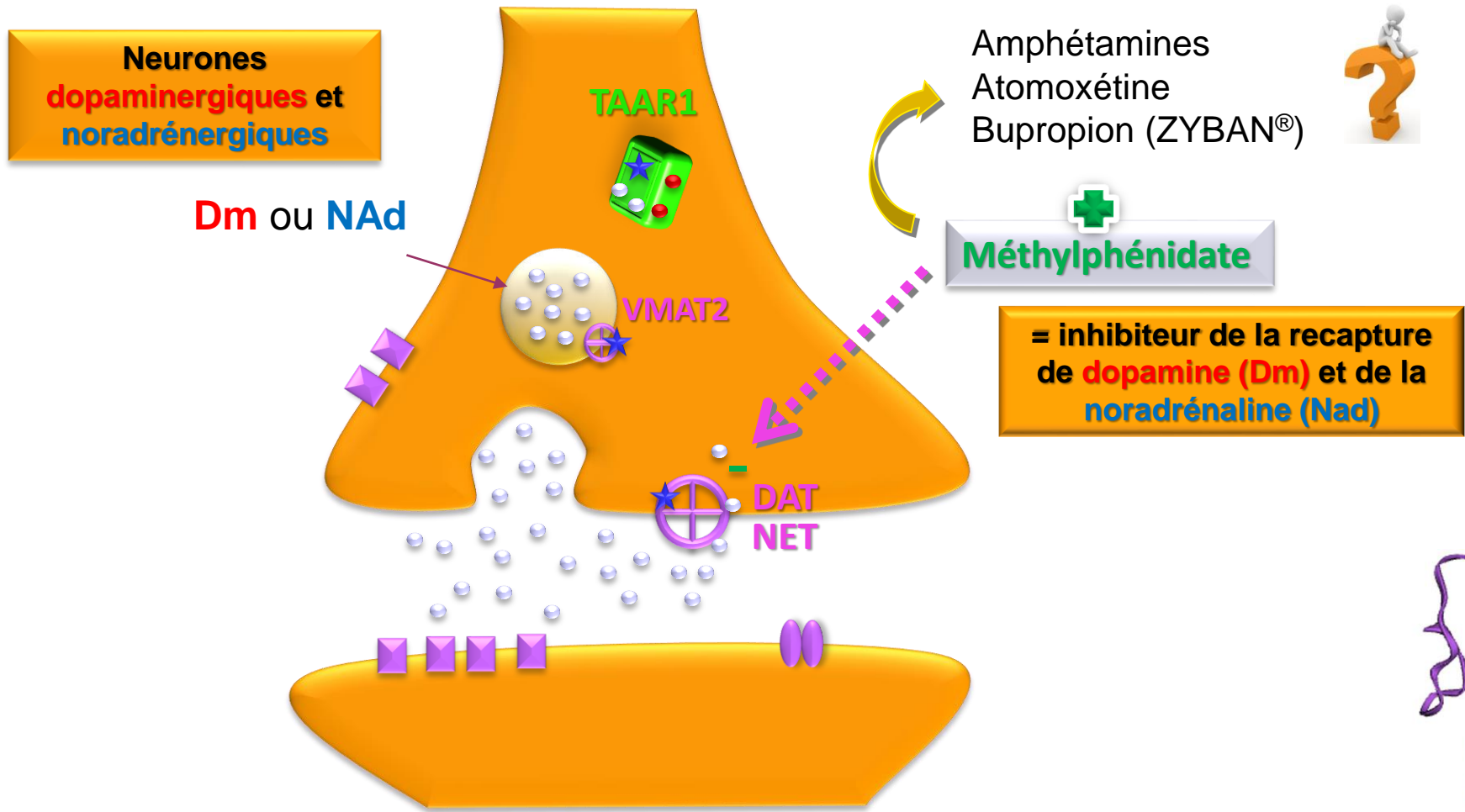








- Dopamine
- Amines traces
- ★ Amphétamines







Médicaments #TDAH

Psychostimulants

1- Méthylphénidate

- RITALINE[®] LI & LP
- CONCERTA[®] LP
- & Gé : METHYLPHENIDATE MYLAN[®] LP
- QUASYM[®] LM
- MEDIKINET[®] LM

2- Amphétamines

- lisdexamphétamine (VYVANSE[®]) 
- dexamphétamine (ATTENTIN[®]) 

Non-psychostimulants

1- Atomoxétine

- STRATTERA[®]

2- Agonistes α_{2A} adrénergiques

- Guanfacine (KAPVAY[®]) [ESTULIC en Fr 2009†]
- Clonidine (INTULIV[®]) [CATAPRESSAN en Fr]

Médicaments #TDAH (ANSM) / MPH

Courte durée d'action	Longue durée d'action
<p>RITALINE[®] cp 10mg (NOVARTIS) Comm. 1996</p>	<p>QUASYM[®] LM gél 10, 20, 30mg (SHIRE PHARMACEUTICALS) Comm. 2011</p>
	<p>MEDIKINET[®] LM gél 5, 10, 20, 30, 40mg (MEDICE ARZNEIMITTEL PÜTTER GMBH & CO. KG) Comm. 2015</p>
	<p>CONCERTA[®] LP cp 18, 36, 54mg (JANSSEN-CILAG) Comm. 2004-2006</p>
	<p>METHYLPHENIDATE[®] LP cp 18, 36, 54mg (MYLAN) Comm 2018 [GENÉRIQUE CONCERTA[®]]</p>
	<p>RITALINE[®] LP gél 10, 20, 30, 40mg (NOVARTIS) Comm 2005-2013</p> <p><i>Nouveau</i> AMM adultes</p>

 Shire

 MEDICE H.A.C. Pharma

 janssen

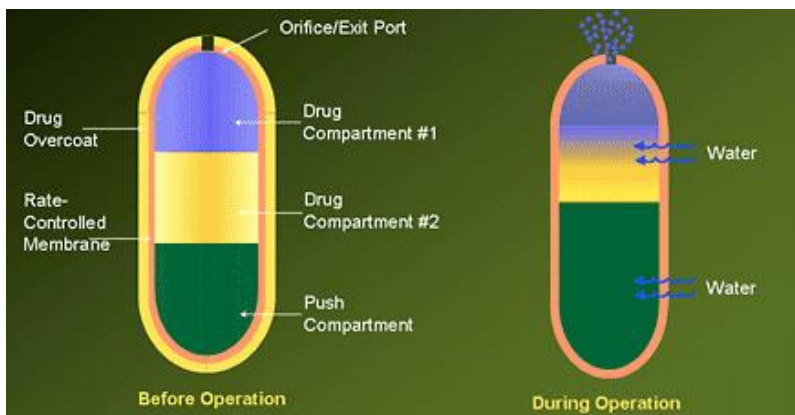
 Mylan[®]

 NOVARTIS

« **Seule l'utilisation de RITALINE LP est autorisée chez l'adulte atteint de TDAH.** La sécurité d'emploi et l'efficacité des autres formes de RITALINE n'ont pas été établies dans cette classe d'âge »
MAIS poso de titration dans la narcolepsie avec forme LI

Médicaments #TDAH / MPH

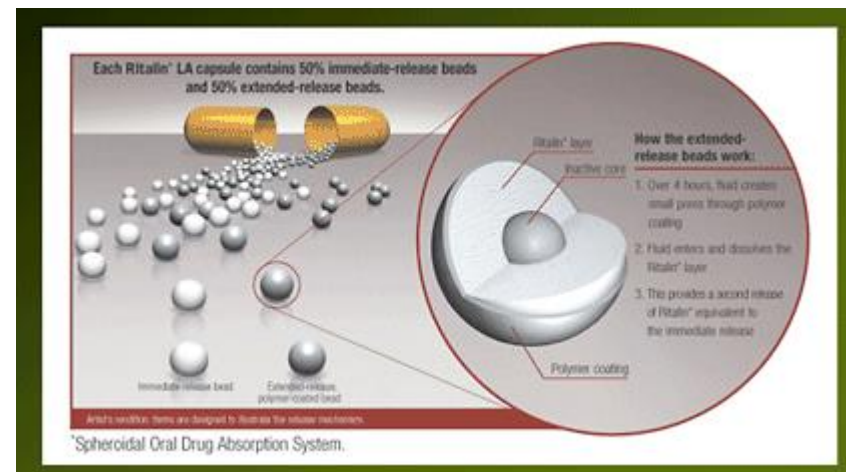
Galéniques optimisées



CONCERTA® LP cp

OROS

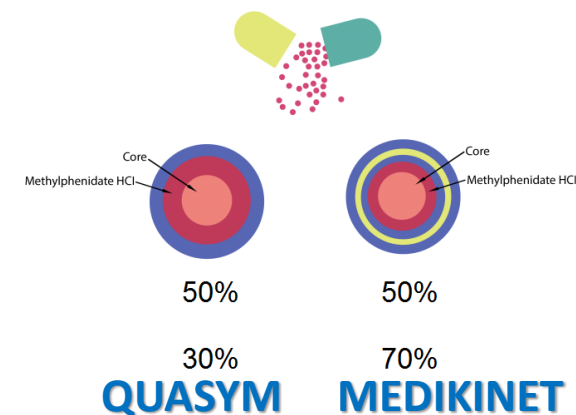
(ORal Osmotic System)



RITALINE® LP géli
SODAS

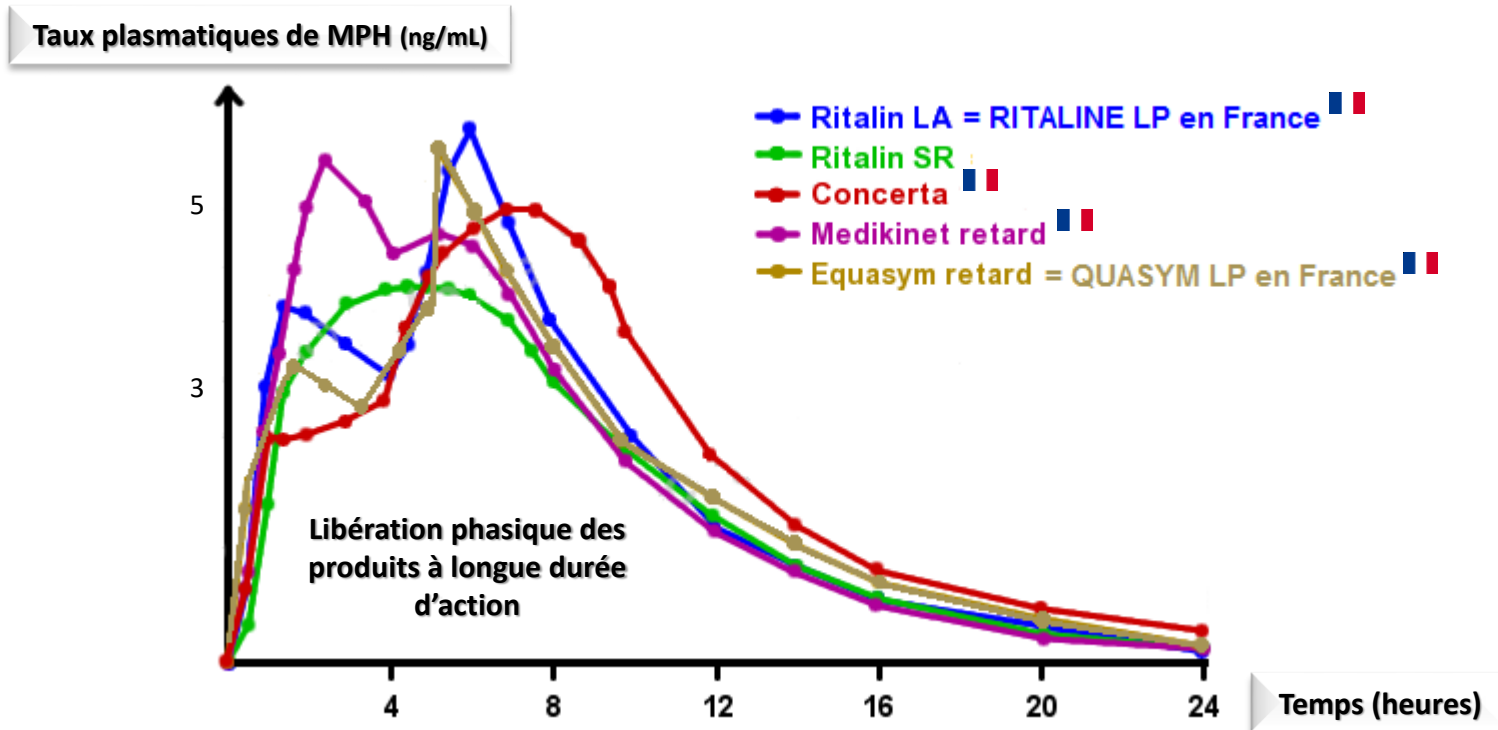
(Spheroidal Oral Drug Absorption System)

Spécialités	Proportions LI / LP %
CONCERTA LP	22 / 78
RITALINE LP	50 / 50
MEDIKINET LM	50 / 50
QUASYM LM	30 / 70



Médicaments #TDAH (ANSM) / MPH

Galéniques optimisées

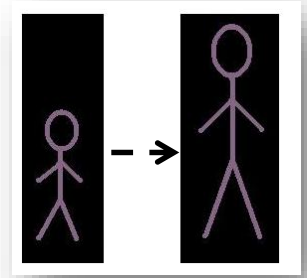


D'après

Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS. Advances in the pharmacotherapy of attention-deficit-hyperactivity disorder: focus on methylphenidate formulations. *Pharmacotherapy*. 2003;23(10):1281-99.

Alexander Häge. Psychostimulanzien und medikamentöse Behandlung der ADHS. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters. Curriculum Entwicklungspsychopharmakologie. Potsdam, den 13.09.2018

Méthylphénidate en pratique



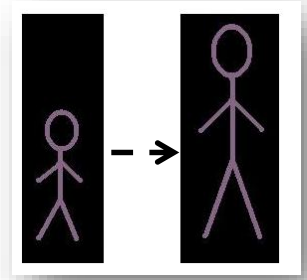
Dépistage avant traitement :

Chez l'adulte = avis cardiologue nécessaire avant la mise sous traitement
= vérifier l'**absence de contre-indications CV**

(pas juste : « état cardiovasculaire » du patient : PA, Fc)

- Une **anamnèse complète** devra documenter :
 - les **traitements concomitants**,
 - les **troubles ou symptômes associés, médicaux et psychiatriques**, antérieurs et actuels,
 - les **antécédents familiaux d'arythmie ventriculaire, de mort subite notamment d'origine cardiaque ou de décès inexplicé.**

Méthylphénidate en pratique



- Poso :

- adaptation poso peut débuter à 20 mg/j
- si poids corporel < 70 kg, initier à 10 mg/j

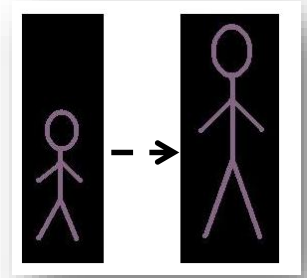
(max : adultes = 80mg/j *versus enfants* = 60mg/j)

- Patients + 50 ans

Compte tenu de l'**augmentation des facteurs de risque CV à partir de 50 ans**,

⇒ **initiation traitement chez + 50 ans justifiée que si TDAH induit impact professionnel et familial majeur**

Méthylphénidate en pratique



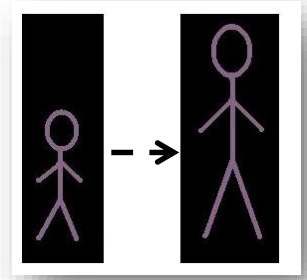
Surveillance continue (chez l'adulte) :

- **Fc + TA = contrôlés à chaque renouvellement = tous les mois**

(« enregistrés (...) à chaque adaptation posologique, puis au minimum (...) tous les mois chez l'adulte » = DP)

- **Poids** = mesuré régulièrement.
- **Surveillance psy**
 - nouveaux tr psychiatriques
 - aggravation de tr psychiatriques préexistants
= chaque visite (adaptations poso)
- **Surveiller patients / risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de MPH**

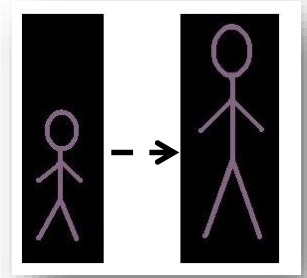
Méthylphénidate en pratique



Contre-indications principales (hors psy) :

- Interactions médicamenteuses CI (ci-après)
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant **hypertension sévère, insuffisance cardiaque**, angine de poitrine, infarctus du myocarde, ...
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, notamment **anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, AVC**, ...
- Diverses situations spécifiques : **glaucome, hyperthyroïdie**, thyrotoxicose, phéochromocytome

Méthylphénidate en pratique



Contre-indications psychiatriques :

- Diagnostic ou antécédents de
 - **dépression sévère, manie, troubles de l'humeur sévères**
 - **symptômes psychotiques, schizophrénie**
 - **anorexie mentale**
 - **tendances suicidaires**
 - **trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline)**
- **Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire** (affectif) épisodique et sévère (de type 1) (et mal contrôlé).



Décongestionnants de la sphère ORL
renfermant un vasoconstricteur : Mise
en garde de l'ANSM - Point d'information

ansm

Décembre 2012

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Associations contre-indiquées

Autres sympathomimétiques indirects et sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale)

Sympathomimétiques indirects

= bupropion (ZYBAN), éphédrine (EPHEDRINE inj, RHINAMIDE, RHINO SULFURYL), méthylphenidate, pseudoéphédrine (ACTIFED, DOLIRHUME, HUMEX, NUROFEN RHUME, RHINADVIL, RHUMAGRIP)

Sympathomimétiques alpha

= étiléfrine (EFFORTIL), midodrine (GUTRON), naphazoline (DERINOX), oxymetazoline (DETURGYLONE), synéphrine (cf compléments alimentaires minceurs à base de p-synéphrine), tuaminoheptane (RHINOFLUIMUCIL)

Risque de **vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives**.

IMAO irréversibles

Iproniazide (MARSILID),
Phénelzine (NARDIL, NARDELZINE = ATU),
Tranylcypromine (PARNATE, TRANYLCYPROMINE = ATU)

Hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.



PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Associations déconseillées

Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques ou vasoconstricteurs, et IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène

Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques

(bromocriptine (PARLODEL), cabergoline (DOSTINEX/CABERGOLINE Gé), lisuride (AROLAC))

Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs

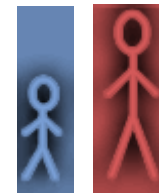
(dihydroergotamine (DIERGOSPRAY), ergotamine (GYNERGENE CAFEINE))

IMAO-A réversibles

(bleu de méthylène (CHLORURE DE METHYLTHIONINIUM PROVEBLUE), linézolide (ZYVOXID/LINEZOLIDE Gé), moclobémide (MOCLAMINE))

Risque de **vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.**

Méthylphénidate et effets indésirables



Effets indésirables neuropsychiatriques

Classe	Effets indésirables neuropsychiatriques					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
Affections psychiatriques	Insomnie, nervosité.	Labilité émotionnelle, agressivité, agitation, anxiété, dépression, irritabilité, tics, insomnie d'endormissement, humeur dépressive, diminution de la libido, tension nerveuse, Fatigue, bruxisme, attaque de panique, stress, troubles du sommeil, impatiences, diminution de la libido	Troubles psychotiques, hallucination auditive, visuelle et tactile, colère, idées suicidaires, altération de l'humeur, impatience, pleurs, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette, logorrhée, hypervigilance, tension nerveuse	Manie, désorientation, trouble de la libido, état confusionnel	Comportement suicidaire (y compris suicide), état dépressif transitoire, pensées anormales, apathie, comportements répétitifs, idées fixes	Délires, troubles de la pensée, état confusionnel, dépendance, logorrhée, dépendance <i>Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment avec les formulations à libération immédiate (fréquence inconnue).</i>
Affections du système nerveux	Céphalée	Tremblements vertiges et sensation vertigineuse, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence, paresthésie, céphalée de tension	Sédation, tremblements, léthargie Akathisie		Convulsion, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible. SMN (?)	Troubles cérébrovasculaires, convulsion de type grand mal, migraine

Très fréquent $\geq 1/10$

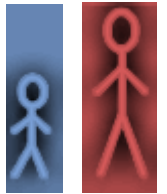
Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Très rare $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)



Effets indésirables principaux (hors psy)

Classe	Effets indésirables principaux (hors psy)					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
Infections		Rhinopharyngite, Infection des voies respiratoires supérieures				
Métabolisme Nutrition	Diminution de l'appétit	Soif, anorexie, diminution de l'appétit				
Vision		Troubles de l'accommodation				
ORL		toux, douleur pharyngolaryngée, dyspnée				
Cardio		Arythmie, tachycardie, palpitations	Douleur thoracique	Angine de poitrine	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, mort subite d'origine cardiaque	Tachycardie supra-ventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles
Vasculaire		Hypertension Extrémités froides				
Affections gastro-intestinales	Nausées sécheresse buccale	Douleurs abdominales hautes, diarrhées, nausées, gêne abdominale, vomissements, sécheresse buccale, dyspepsie, douleurs dentaires			Artérite et/ou occlusion cérébrale, phénomène de Raynaud	
Dermato		Hyperhidrose alopécie, prurit, rash, urticaire.				
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	Tension musculaire, myalgies, secousses musculaires, contractures musculaires		Crampes musculaires.	Trismus
Affections des organes de reproduction		Dysfonctionnement érectile				

Weibel S, Menard O, Ionita A, Boumendjel M, Cabelguen C, Kraemer C, Micoulaud-Franchi JA, Bioulac S, Perroud N, Sauvaget A, Carton L, Gachet M, Lopez R. Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Encephale*. 2020;46(1):30-40.



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Review of the literature

Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults

Considérations pratiques pour l'évaluation et la prise en charge du trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez l'adulte

S. Weibel^{a,b,c,*}, O. Menard^d, A. Ionita^e, M. Boumendjel^f, C. Cabelguen^g, C. Kraemer^a, J.-A. Micoulaud-Franchi^{h,i}, S. Bioulac^{h,i}, N. Perroud^j, A. Sauvaget^{k,l}, L. Carton^{m,n}, M. Gachet^o, R. Lopez^{p,q,**}



**Merci de
votre
attention**

ANNEXES

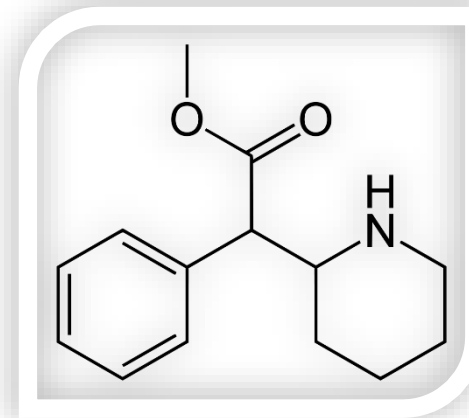
Méthylphénidate & RITAline® ...

1944



Chemische Industrie Basel

1954



MBD → ADHD ...

Tested by time and experience in the treatment of MBD

1962

"...a considerable decrease of hyperactivity..."
Knobel, 1962



Over a decade of controlled studies and clinical experience has shown the effectiveness of Ritalin in treating the hyperactivity, distractibility, and disorganized behavior in the MBD child.

By blocking the effects of motor and adrenal hormones, Ritalin can help focus the attention of the MBD child and aid in the development of self-control.

1974

"...an effective agent in the treatment of the hyperkinetic disorder..."
Hoffman et al, 1974

Today, Ritalin is a commonly prescribed drug of choice in many MBD situations, and can prove to be an important element in many complex remedial programs for MBD.

Therapy with Ritalin should be undertaken only after a careful diagnosis of MBD has been made. Drug treatment is not indicated for all children with MBD.

Caution should be periodically attempted. Often, these interruptions need some "bridging" as the child's behavior even without medication, presenting a problem in drugy and eventual discontinuation of drug therapy.



Ritalin
(methylphenidate)
Only when medication is indicated



Ritalin hydrochloride (methylphenidate hydrochloride) tablets

INDICATION
Minimal Brain Dysfunction in Children—an attention deficit disorder characterized by hyperactivity, emotional, social, and academic impairment. Ritalin is indicated for the symptomatic treatment of MBD in children 6 to 12 years of age. Ritalin is not indicated for the treatment of MBD in children 13 to 18 years of age. Ritalin is not indicated for the treatment of MBD in children 19 years of age and older.

Contraindications
Ritalin is contraindicated in children with a history of drug dependency or drug abuse. Ritalin is contraindicated in children with a history of severe hypertension, heart disease, or other cardiovascular disease. Ritalin is contraindicated in children with a history of glaucoma, or other ocular disease. Ritalin is contraindicated in children with a history of epilepsy, or other seizure disorder. Ritalin is contraindicated in children with a history of severe allergic reactions to any of the components of Ritalin.

Drug Interactions
Ritalin should be used with caution in children who are taking other drugs. Ritalin should be used with caution in children who are taking other drugs that may affect the central nervous system, such as sedatives, tranquilizers, and other psychotropic drugs. Ritalin should be used with caution in children who are taking other drugs that may affect the cardiovascular system, such as beta-blockers, and other anti-hypertensive drugs. Ritalin should be used with caution in children who are taking other drugs that may affect the gastrointestinal system, such as antacids, and other drugs that affect stomach acidity.

Precautions
Ritalin should be used with caution in children who are taking other drugs that may affect the central nervous system, such as sedatives, tranquilizers, and other psychotropic drugs. Ritalin should be used with caution in children who are taking other drugs that may affect the cardiovascular system, such as beta-blockers, and other anti-hypertensive drugs. Ritalin should be used with caution in children who are taking other drugs that may affect the gastrointestinal system, such as antacids, and other drugs that affect stomach acidity.

Ritalin
(methylphenidate)
Only when medication is indicated

1975

"...a considerable decrease of hyperactivity..."
Knobel, 1962



THE MANY FACES OF RITALIN[®] C (methylphenidate)

Help for the apathetic/withdrawn geriatric*

For the aged person suffering from withdrawal or apathetic/withdrawn behavior, Ritalin can often help relieve lethargic symptoms. In one double-blind study of withdrawn, apathetic geriatric patients, Ritalin effected notable improvement in complete interest and stimulation. Ritalin side effects were reported in few study, ill-aged persons and pulse rate was not noted in both groups but were not considered of exceptional magnitude.



Help for patients with mild depression*

As Ritalin acts promptly to relieve symptoms of mild depression, mood and outlook usually improve, and the patient can cope again. Generally, one prescription is sufficient. Ritalin is contraindicated in severe depression.



Help for the MBD child

For the child with Minimal Brain Dysfunction (MBD), adjunctive Ritalin is often highly effective when medication is needed to help reduce symptoms such as distractibility, disorganized behavior, and hyperactivity. MBD children responding to Ritalin usually exhibit better classroom performance and improved interpersonal relationships. However, as MBD symptoms are varied, the affected child often responds more positively to nonpharmacologic modalities. Ritalin should be periodically discontinued to assess the child's condition. Improvement may be sustained when the drug is temporarily or permanently discontinued.



Help for narcoleptic patients

The narcoleptic patient can fall asleep anytime...anyplace...and the consequences can be grave, or at the least, embarrassing. Although there is no known cure for narcolepsy, Ritalin acts promptly to counteract sleepiness and in the transition from frequently used by sleep investigators. Occasional problems of tolerance may be managed by stopping with gradual withdrawal during vacation or holidays, then resuming the drug at lower dosage.



RITALIN[®] C (methylphenidate)

SO MUCH HELP FOR SO MANY PATIENTS

1979

C I B A

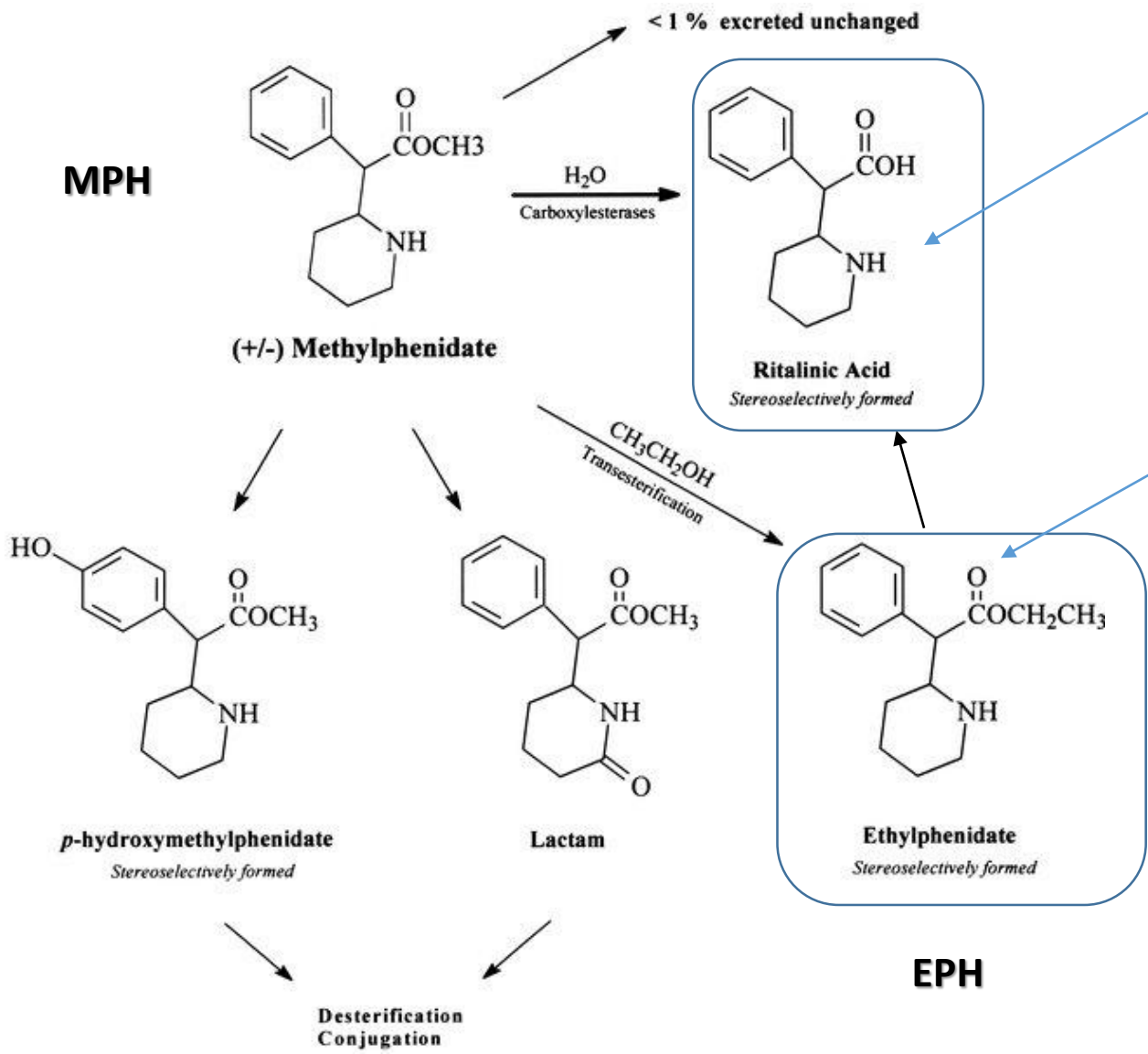
Demi-vies

Fonction des formes :

- 2 - 4h = libération immédiate (RITALINE[®])
- 3 - 8h = LP à durée d'action intermédiaire (non dispo Fr)
- 8 - 12h = LP à longue durée d'action (RITALINE[®] & CONCERTA[®] LP et QUASYM[®] & MEDIKINET[®] LM)

Les traitements du TDAH (FDA/ANSM) : méthylphénidate / dexméthylphénidate

	Courte durée d'action	Durée d'action intermédiaire	Longue durée d'action
dl-MPH	METHYLIN [®] cp, cp à croquer, sol RITALINE [®] cp	METADATE [®] ER cp METHYLIN [®] ER cp RITALIN [®] SR cp	APTENSIO [®] XR caps CONCERTA [®] LP cp OROS DAYTRANA [®] patch MEDIKINET [®] LM gél METADATE [®] CD caps QUASYM [®] LP gél QUILLIVANT [®] XR susp QUILLICHEW [®] ER cp RITALINE [®] LP gél
d-MPH	FOCALIN [®] cp		FOCALIN [®] XR caps



Métabolite majeur et inactif du MPH

Métabolite actif du MPH

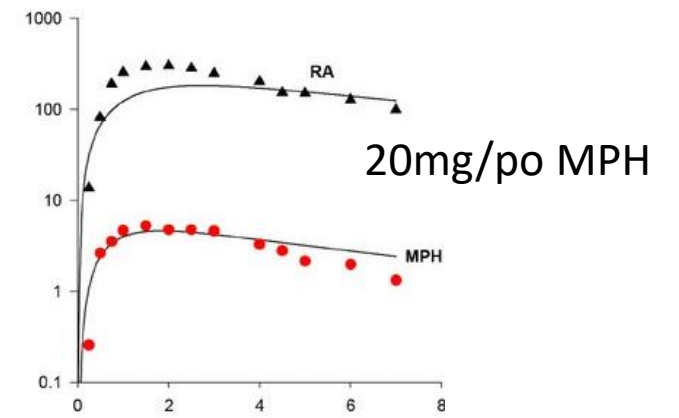
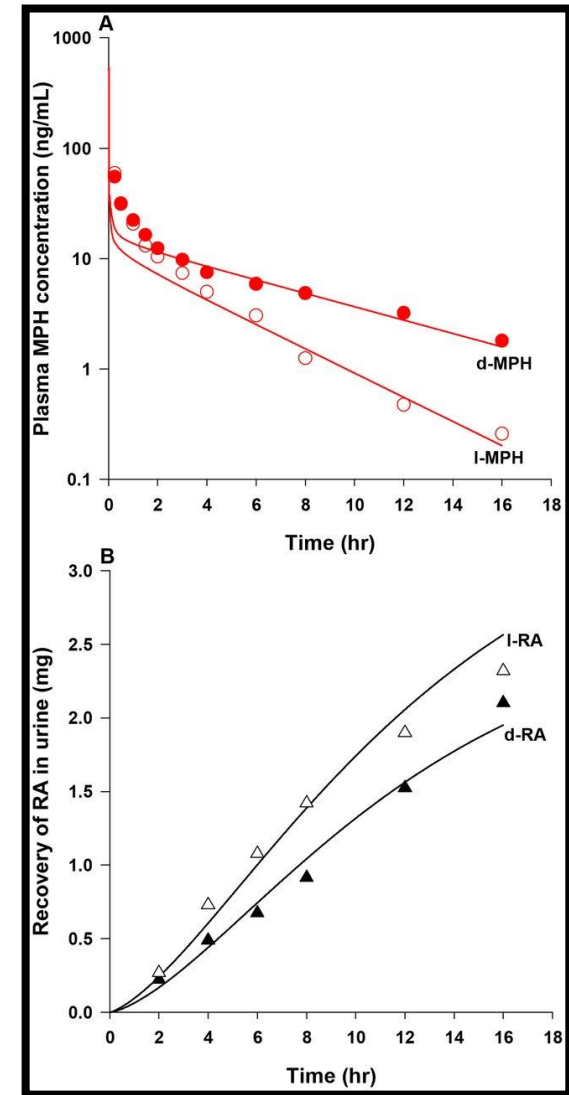
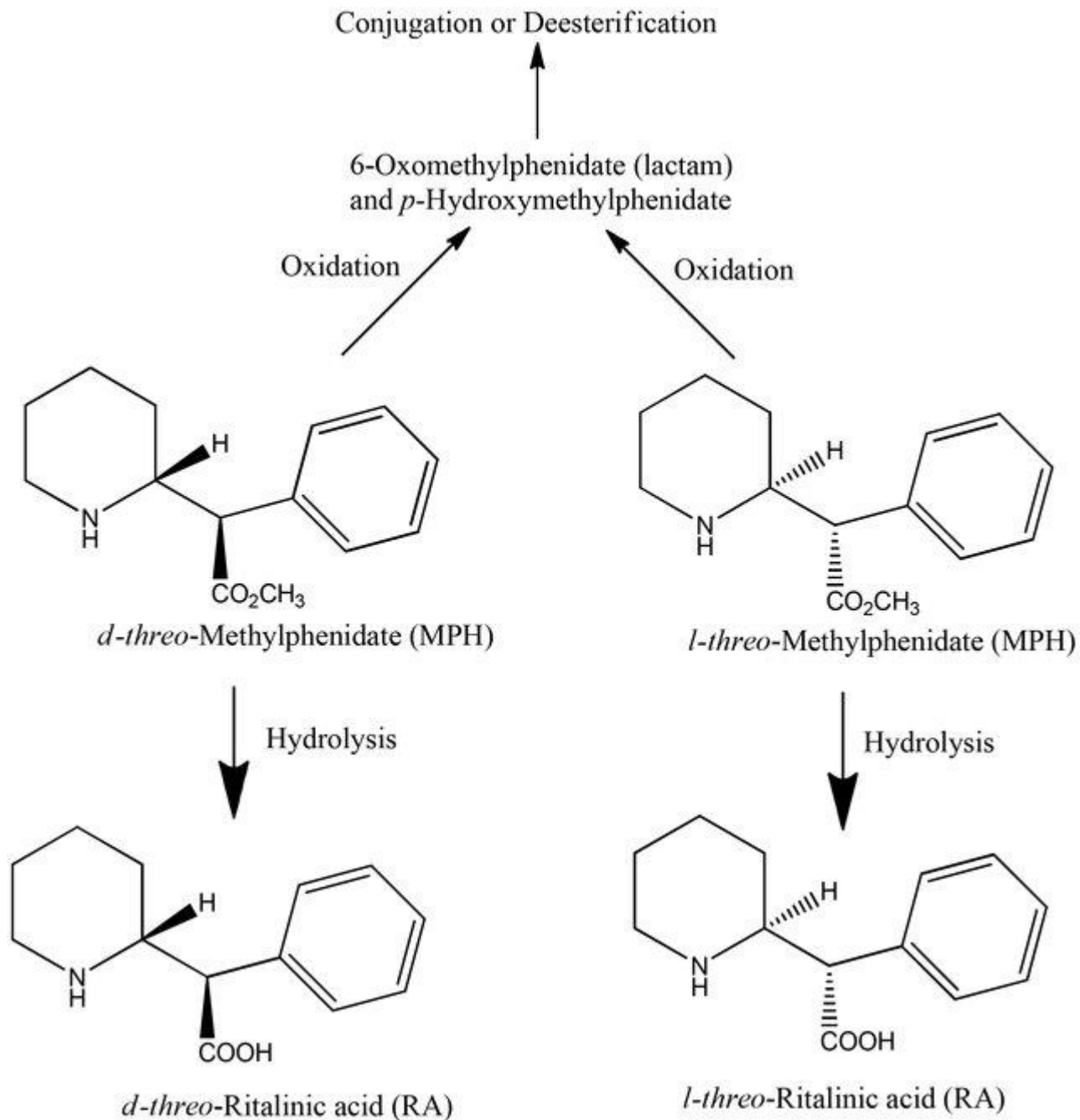


Table 3 Normalized K_i and IC_{50} values for MPH and EPH

IC_{50}/K_i (nmol/l)	d-MPH	d-EPH	dl-MPH	dl-EPH
DAT binding	139	276	105	382
Ratio (MPH/EPH)	0.86	1.2	0.86	1.2
NET binding	408	2479	1560	4824
Ratio (MPH/EPH)	1.98	0.67	1.98	0.67
DA uptake inhibition	28	24	24	82
Ratio (MPH/EPH)	1.2	0.87	1.2	0.87
NE uptake inhibition	46	247	31	408
Ratio (MPH/EPH)	1.2	0.85	1.2	0.85

DA, dopamine; DAT, dopamine transporter; EPH, ethylphenidate; IC_{50} , transmitter uptake inhibition; K_i , mean transporter binding; MPH, methylphenidate; NA, norepinephrine; NET, norepinephrine transporter; NE, norepinephrine.

D'après
 Markowitz JS et al. Advances in the pharmacotherapy of attention-deficit-hyperactivity disorder: focus on methylphenidate formulations. *Pharmacotherapy*. 2003;23(10):1281-99.
 Williard RL et al. Methylphenidate and its ethanol transesterification metabolite ethylphenidate: brain disposition, monoamine transporters and motor activity. *Behav Pharmacol*. 2007;18(1):39-51.
 Yang X et al. Development of a physiologically based model to describe the pharmacokinetics of methylphenidate in juvenile and adult humans and nonhuman primates. *PLoS One*. 2014;9(9):e106101.



D'après
 Yang X et al. Development of a physiologically based model to describe the pharmacokinetics of methylphenidate in juvenile and adult humans and nonhuman primates. PLoS One. 2014;9(9):e106101.

Interactions pharmacocinétiques

- Effet du méthylphénidate sur les concentrations plasmatiques de médicaments administrés de façon concomitante n'est pas connu. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'association de méthylphénidate avec d'autres médicaments, notamment avec les médicaments à faible marge thérapeutique.
- **MPH n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 de façon cliniquement significative.** Une modification significative de la pharmacocinétique du méthylphénidate par l'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 n'est pas attendue. Inversement, les énantiomères d- et l- du méthylphénidate n'inhibent pas de façon significative les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.
- Cependant, **des cas d'inhibition possible du métabolisme** des anticoagulants coumariniques, des antiépileptiques (ex. phénobarbital, phénytoïne, primidone) et **de certains antidépresseurs** (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) **ont été rapportés.** A l'initiation ou à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments associés et de doser leurs concentrations plasmatiques (ou, dans le cas des anticoagulants coumariniques, le temps de coagulation).

MPH et addiction amphét'

- **Agonistes sélectifs de TAAR1** = potentiel thérapeutique important pr traitement des dépendances aux psychostimulants
- Dépendance aux amphétamines reliée à activation accrue des récepteurs dopamine + NMDA co-localisés dans noyau accumbens
- Méta-analyse 2019 : faible niveau de preuve en faveur du MPH pour réduire l'addiction aux amphétamines et à la méthamphétamine (absence de bénéf des ATD et peu de bénéf des autres stratégies : anticonvulsivants, aripiprazole, naltrexone, varénicline et atomoxétine)

D'après

Grandy DK et al. "TAARgeting Addiction"--The Alamo Bears Witness to Another Revolution: An Overview of the Plenary Symposium of the 2015 Behavior, Biology and Chemistry Conference. *Drug Alcohol Depend.* 2016;159:9-16.

Jing L, Li JX. Trace amine-associated receptor 1: A promising target for the treatment of psychostimulant addiction. *Eur J Pharmacol.* 2015;761:345-52.

Chan B et al. Pharmacotherapy for methamphetamine/amphetamine use disorder-a systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2019 ;114(12):2122-2136.

MPH chez le sujet sain ?

Agents pro-cognitifs potentiels : modafinil, méthyphénidate (MPH) et d-amphétamine (d-amph)

Etude / performances cognitives d'adultes sains non privés de sommeil après modafinil, MPH ou d-amph versus placebo dans 3 méta-analyses = analyse de sous-groupe par domaine cognitif avec notamment :

- fonctions exécutives
- mémoire de travail spatiale
- attention sélective et attention soutenue.

⇒ MPH et modafinil = effets d'amélioration dans des sous-domaines spécifiques de la cognition

⇒ MAIS données loin d'être favorables si l'on considère

- effets faibles,
- dans des expériences qui ne reflètent pas avec précision leur utilisation réelle dans la population au sens large.

⇒ Perception des utilisateurs du profil « activateurs cognitifs » efficaces de ces traitements,

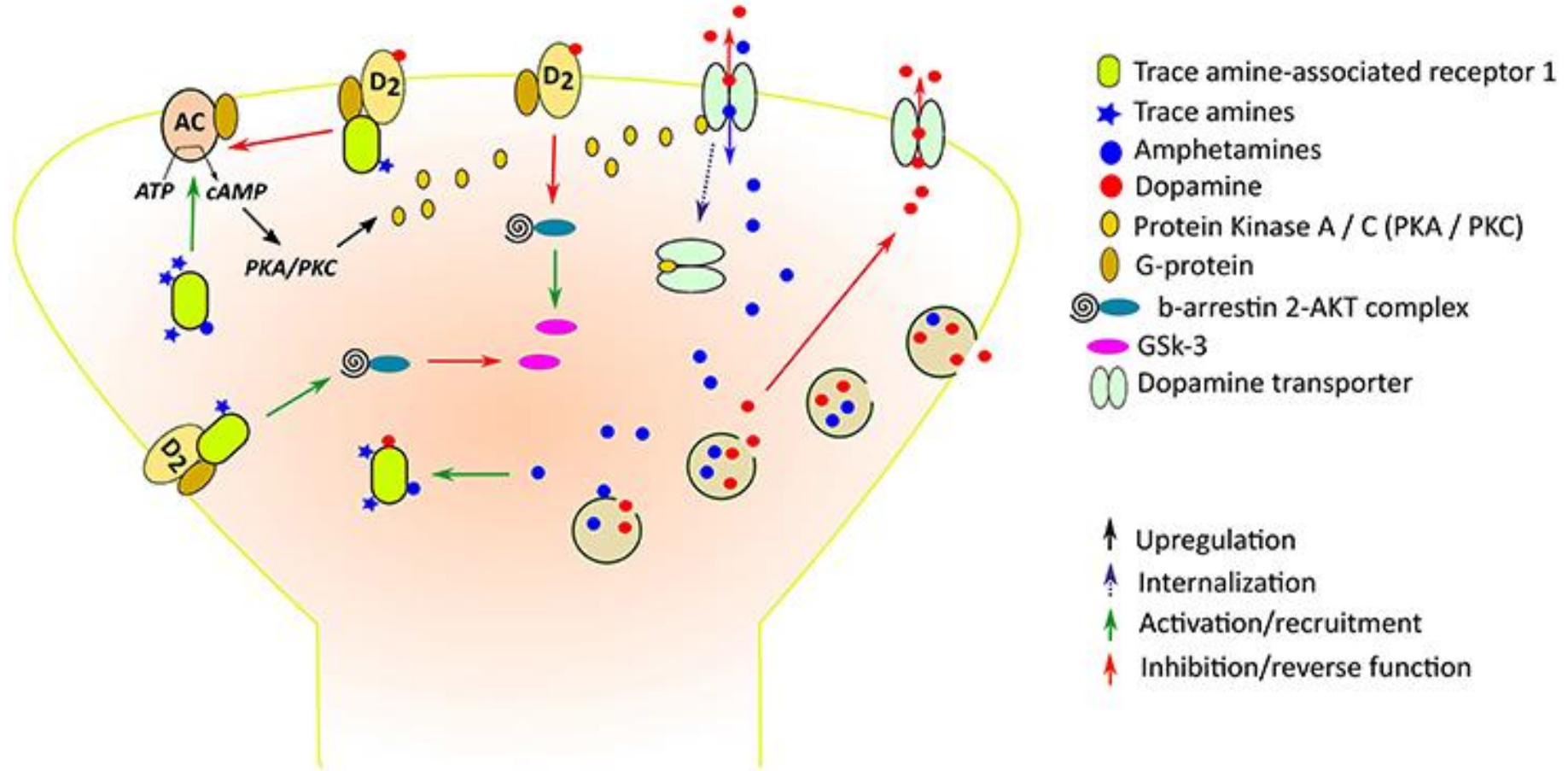
⇒ mais non soutenu par les preuves dispo jusqu'à présent.

Amines traces & TAAR1

- Amines biogènes « classiques » : dopamine, la noradrénaline, la sérotonine et l'histamine, d'autres amines biogènes, présentes à des concentrations beaucoup plus faibles dans le système nerveux central (SNC), et donc appelées « traces » d'amines (TA), sont maintenant reconnues pour jouer des fonctions neurophysiologiques et comportementales importantes.
- 2001 : découverte du récepteur 1 associé aux traces d'amines (TAAR1), récepteur couplé aux protéines G conservé phylogénétiquement qui répond à la fois aux TA, tels que la β -phényléthylamine, l'octopamine et la tyramine, mais aussi aux amphétamines et apparentées
- L'activation de TAAR1 déclenche l'accumulation d'AMPc intracellulaire, module la signalisation PKA et PKC et interfère avec la voie dépendante des β -arrestine2 via des mécanismes indépendants de la protéine G.
- TAAR1 exercerait un contrôle direct sur l'activation et la libération neuronales de la DA et de la 5-HT, ce qui a des implications profondes pour la compréhension de la physiopathologie et donc la conception d'interventions thérapeutiques plus efficaces pour, une gamme de troubles neuropsychiatriques qui impliquent une dérégulation aminergique.

TAAR1

TAAR1 Signalling



Agonistes α_{2A} adrénergiques : quelle action ?

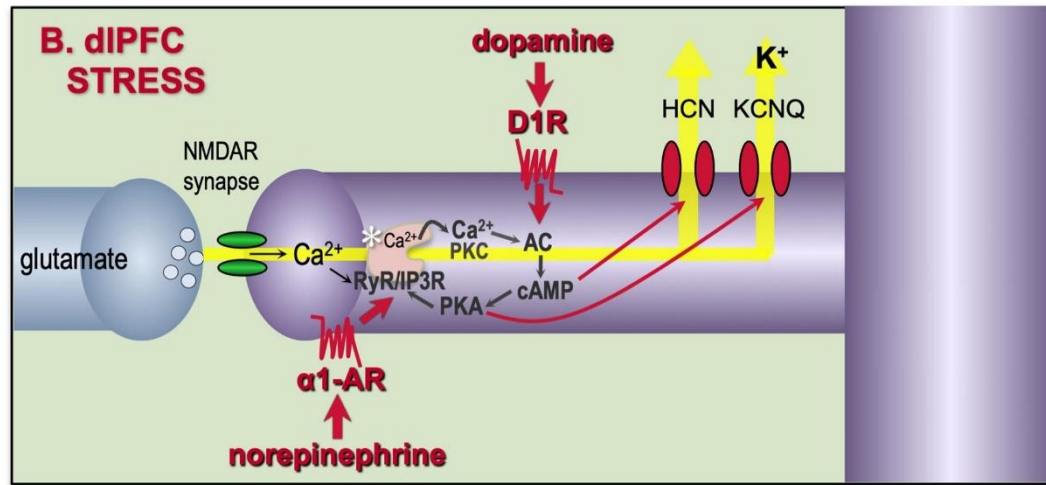
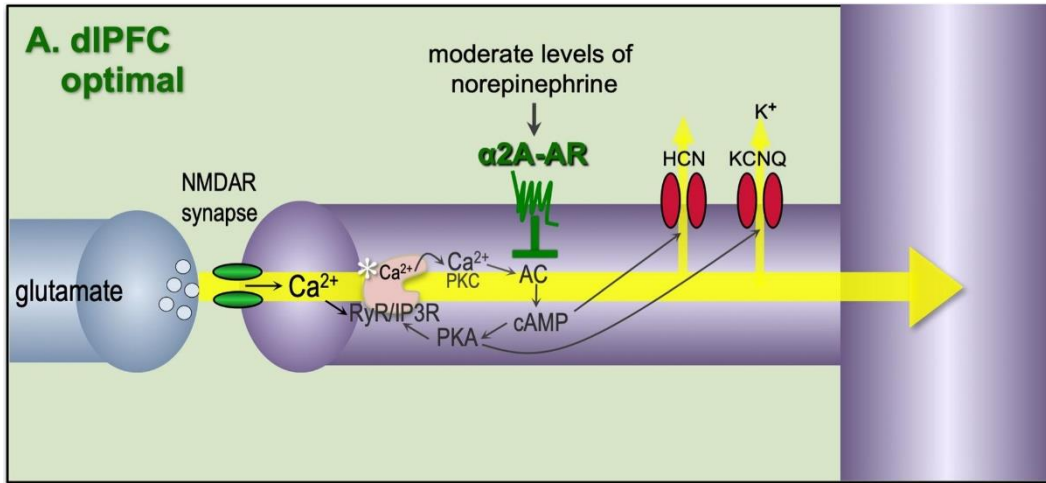
- Récepteurs adrénergiques α_{2A} présynaptiques sur neurones Nadiques :
 - ⇒ Agonistes (guanfacine, clonidine)
 - ⇒ Inhibition hypersécrétion Nadique dans le TDAH ?
 - ⇒ « sédation canalisatrice » ds TDAH (+ composante anti-stress/impulsivité)

MAIS : action guanfacine >> clonidine dans TDAH

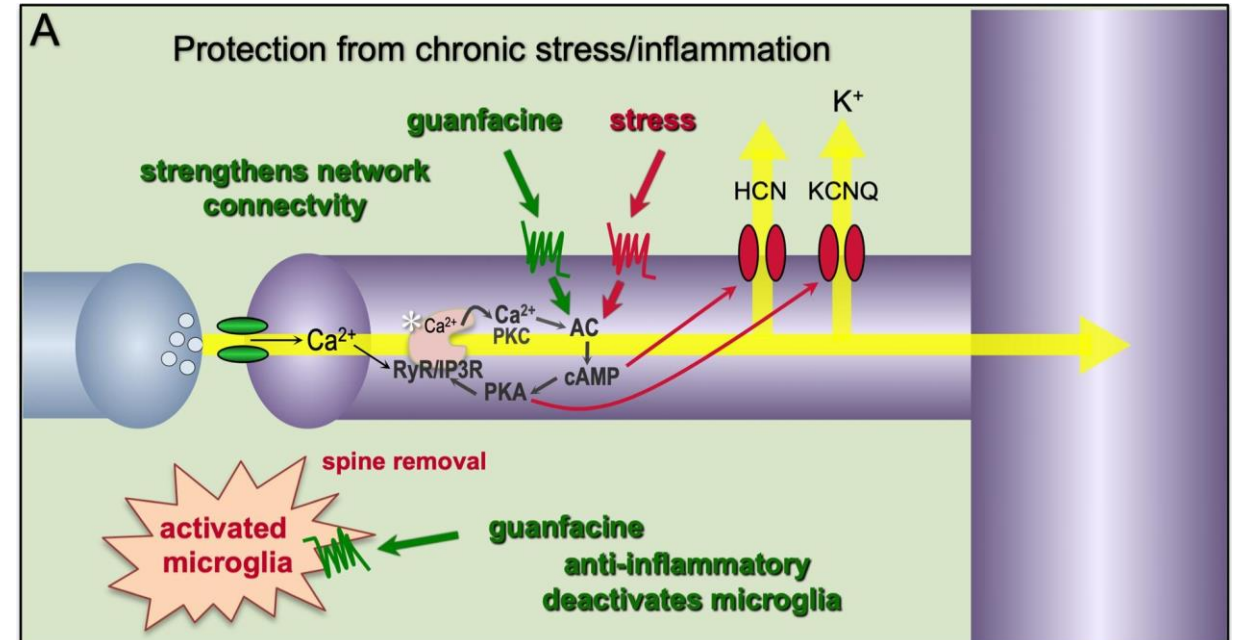
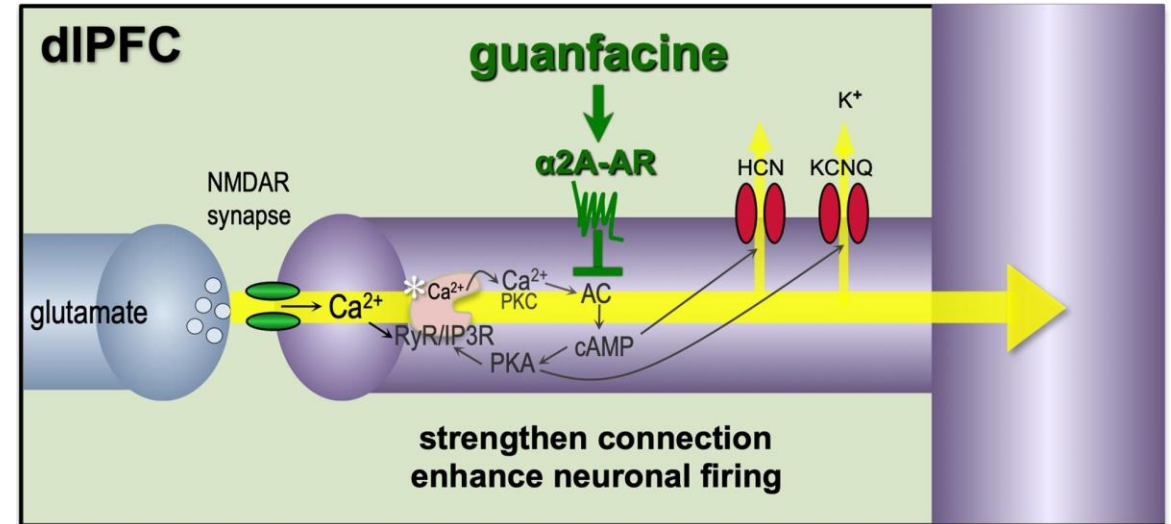
Alors que... √° libération de Nad par clonidine >> guanfacine

⇒ Action via RNad α_{2A} postsynaptiques sur neurones glutamatergiques ?

Action guanfacine



Action guanfacine dans CPF sur RNad α_{2A} postsynaptiques / neurones glutamatergiques



Guanfacine

- Guanfacine indiquée dans le traitement du TDAH chez enfants
 - USA
 - Canada,
 - Europe
 - Japon (+ chez les adultes)