

23^e Journée de Pharmacothérapie du CHU Sainte-Justine

Présentations d'Annie Lavoie,
Pascal Bédard et Stéphanie Tremblay

28 mai 2013



Université 
de Montréal



Cas de psychopharmacie pédiatrique

Pascal Bédard

Pharmacien

CHU Sainte-Justine

Le cas de Calvin

- Autiste de 5 1/2 ans
 - 115 cm, 35 kg
 - Diagnostic fait à 3 ½ ans
 - Très peu d'interactions sociales, mouvements stéréotypés des mains quand il est énervé
 - Suivi en nutrition
 - Va dans une garderie spécialisée en troubles envahissants du développement (TED)
 - Suivi régulier chez son pédiatre

Le cas de Calvin

- Depuis quelques mois, Calvin se montre plus irritable et même violent auprès de ses camarades de garderie
- Il a mordu sa mère à quelques reprises au cours des dernières semaines
- Les interventions comportementales n'ont pas porté fruit à date
- Son pédiatre, Dr Wormwood, désire débiter une médication

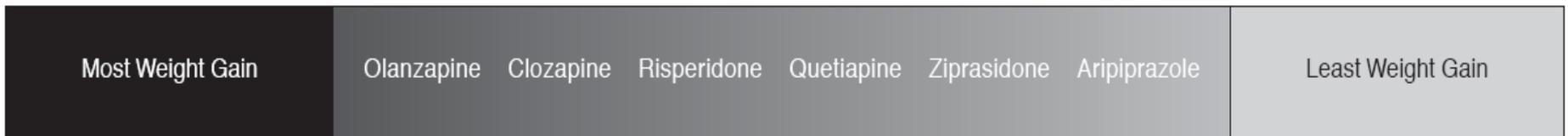
Le cas de Calvin

1. Halopéridol : Effets indésirables nombreux, plus grand risque d'effets extrapyramidaux à long terme
2. Olanzapine : Le pire des antipsychotiques atyp. pour la prise de poids
3. Fluoxétine : ISRS n'ont pas de rôle contre l'agressivité
4. Clonazépam : Usage régulier à éviter en pédiatrie. Pas de rôle reconnu contre l'agressivité
5. Risperidone : Antipsychotique atypique le plus étudié en pédiatrie, entre autres pour l'agressivité chez les autistes

Le cas de Calvin

- Gain pondéral
 - Associé aux antipsychotiques atypiques
 - Risperidone : 5,7 kg en 6 mois
 - Olanzapine : 3,4 kg en 8 semaines
 - Ziprasidone : neutre
 - Aripiprazole : 1,3 kg en 8 semaines

Figure 3. Variation in Weight Gain With Second-Generation Antipsychotics^a



- Attention chez autistes, qui sont à risque d'obésité et de complications

Le cas de Calvin



- Quelques mois après la première consultation, Dr Wormwood vous recontacte à cause de récents problèmes d'endormissement
- Calvin a récemment changé d'école et l'insomnie le gêne grandement dans sa scolarisation
- La pédiatre vous demande si la mélatonine est une bonne option chez lui.

Le cas de Calvin

1. Cycle circadien : possède également un effet hypnotique (doses et timing différents)
2. Insomnie → rispéridone : Effet indésirable dose limitant le plus courant : somnolence
3. Efficacité autistes : Vrai. Des doses relativement élevées (ad 10 mg et +) ont été étudiées chez ceux-ci
4. Puberté précoce : Effet hormonal théorique jamais rapporté
5. « Bedtime fading » : Techniques comportementales sont les plus efficaces, si les parents résistent...

Le cas de Calvin

- Extinction non modifiée
 - La méthode la plus efficace
 - Difficilement soutenue par les parents
 - Peut être « modifiée » avec présence parentale dans la première semaine d'endormissement
- Extinction graduelle
 - Vérifications périodiques à intervalles fixes
 - Demande intervention discrète
- « Bedtime pass »
 - Droit limité (ex : 2 fois par semaine PRN) de venir coucher avec les parents
 - Peut être concrétisé par un objet
 - Rassure l'enfant

Le cas de Calvin

- « Bedtime fading »
 - L'équivalent d'un « reset »
 - Permettre le coucher plus tard, avec réveil matinal à heure fixe
 - Modifier graduellement l'heure du coucher avec la fatigue qui s'installe
- Réveils planifiés
 - Horaire des tendances de réveils nocturnes
 - Réveil par les parents 15-20 minutes avant
 - Agit seulement sur réveils nocturnes

Le cas de Susie



- La grande sœur de Calvin, Susie, est une adolescente de 15 ans, 58 kg
- Elle est atteinte d'un TDAH important (méthylphénidate, rispéridone)
- Elle prend également Marvelon DIE et parfois de la mélatonine pour dormir
- À la suite de déconvenues scolaires et sociales, elle est déprimée depuis plusieurs mois et ne mange presque plus
- Elle exprime des idées noires malgré une psychothérapie

Le cas de Susie

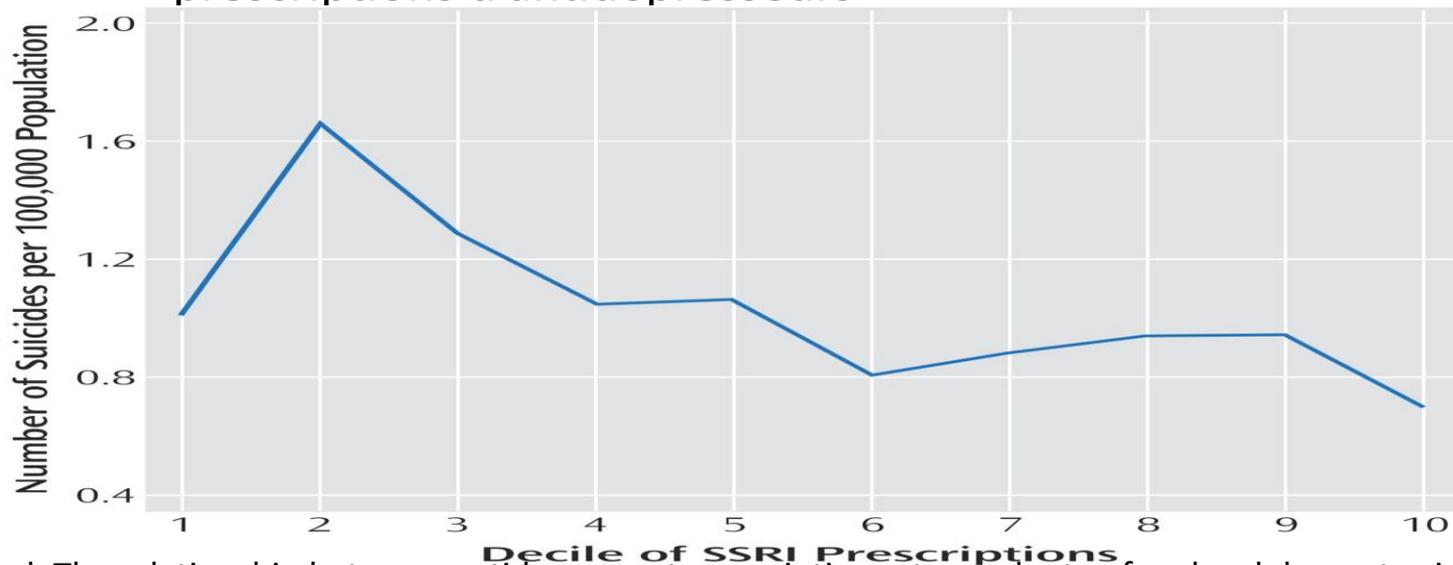
1. Fluoxétine faible: Credo en psy ped : « start low, go slow », ce qui n'empêche pas d'augmenter
2. Toxicité rispéridone: Fluoxétine est un inhibiteur du CYP 2D6, qui inhiberait son métabolisme
3. Suivi suicide: Un sevrage très étroit est suggéré par la FDA: qsem x 4, puis q2sem x 2, puis à 3 mois
4. Sevrage non : Longue demi-vie de la fluoxétine (24-144h) ne le rend pas obligatoire
5. Interaction avec COC : Danger si inducteurs...

Le cas de Susie

- ISRS et suicide
 - Suicide et adolescents
 - Idées suicidaires chez 19 % des adolescents/ année
 - Complétion suicidaire : 0,01-0,03 %
 - Craintes vs. paroxétine au Royaume-Uni
 - Étendues à tous ISRS sauf fluoxétine aux USA
 - Les premières méta-analyses
 - RR idées suicidaires : 1,74 [1,06-2,86]
 - RR comportement suicidaire : 1,90 [1,00-3,63]
 - Aucune mort due à un suicide
 - Le groupe à risque semble être les < 18 ans non répondeurs au traitement

Le cas de Susie

- ISRS et suicide
 - Du côté populationnel...
 - Pour chaque augmentation de 1 % d'utilisation d'antidépresseurs par les adolescents, on assiste à une baisse de 0,23/100 000 morts par suicide
 - Observation d'augmentation de suicides après baisse de prescriptions d'antidépresseurs



Le cas de Susie

- ISRS et suicide
 - Du prospectif
 - Des études ont établi que la prise d'ISRS faisait diminuer les idées suicidaires dans le premier mois de traitement vs. le mois précédent
 - L'intoxication aux ISRS est très peu rapportée dans les tentatives de suicides chez les enfants et adolescents
 - Donc...
 - Risques vs. bénéfices (NNT 10 pour dépression, NNH 143 pour idées suicidaires)
 - Suivi particulier

Le cas de Susie

1. Autre ISRS : Taux de réponse 47-55 % après un 1^{er} échec à ISRS
2. Escitalopram pas efficace : Pas efficace chez < 12 ans, mais efficace chez les adolescents
3. Essai 6 mois : Après 3 mois, on considère qu'il y a échec au traitement
4. Tenter venlafaxine : Taux de réponse 48-57 % après un 1^{er} échec à ISRS
5. Tenter mirtazapine : pas supérieure au placebo dans 2 petites études péd. Option en ajout ?

Le cas de Susie

- Treatment of SSRI-resistant Depression in Adolescents
 - n = 334

Table 2. Clinical Outcome by Treatment Group With Intent-to-Treat and Completer Analyses

	Intent-to-Treat (n = 334)				Completers (n = 231)			
	SSRI (n = 168)	Venlafaxine (n = 166)	No CBT (n = 168)	CBT (n = 166)	SSRI (n = 117)	Venlafaxine (n = 114)	No CBT (n = 121)	CBT (n = 110)
Response ^a	79 (47.0)	80 (48.2)	68 (40.5)	91 (54.8)	64 (54.7)	65 (57.0)	60 (49.6)	69 (62.7)
CGI-I score ≤2, No. (%) ^b	86 (51.2)	92 (55.4)	80 (47.6)	98 (59.0)	70 (59.8)	76 (66.7)	72 (59.5)	74 (67.3)
Change in CDRS-R score ≥50%, No. (%) ^c	94 (56.0)	86 (51.8)	79 (47.0)	101 (60.8)	73 (62.4)	69 (60.5)	68 (56.2)	74 (67.3)

Abbreviations: CBT, cognitive behavioral therapy; CDRS-R, Children's Depression Rating Scale-Revised; CGI-I, Clinical Global Impressions-Improvement Subscale; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.



Maintenant, parlons d'hémangiomes

Stéphanie Tremblay

Pharmacienne, CHU-Ste-Justine

Un jeudi après-midi....

Mme Lebeau se présente à votre pharmacie avec les ordonnances suivantes pour ses jumeaux âgés de 3 mois.

Livia Lebeau 5,2 kg

Propranolol 1,5 mg po tid pour 7 jours

puis 3 mg po tid pour 7 jours

puis 3,5 mg po tid.

Maverick Lebeau 5,5 kg

Timolol gel 0,5%

Application locale bid

Quelle est l'indication probable des beta-bloqueurs chez les jumeaux Lebeau ?

1. Une hypertrophie du ventricule gauche pour Livia
2. Du glaucome pour Maverick
3. De l'hypertension artérielle pour Livia
4. Des hémangiomes infantiles
5. Une tachycardie supraventriculaire

C'est quoi déjà un hémangiome?

- Les hémangiomes sont des tumeurs bénignes des vaisseaux sanguins qui affectent environ 5% des enfants.
- Ils apparaissent dans les 1ères semaines de vie et disparaissent en général graduellement au cours de la 1^{ère} année de vie.
- Selon leur localisation et leur taille, ils peuvent avoir des conséquences importantes et laisser des cicatrices.

Et que fait le propranolol là-dedans?

- Le traitement traditionnel était composé de corticostéroïdes systémiques et intra-lésionnels, d'interferon et même de vincristine
- En 2008, un groupe français a publié le cas d'un enfant ayant développé une cardiomyopathie suite à la prise de corticostéroïdes pour le traitement d'un important hémangiome. Après l'initiation du propranolol pour traiter la cardiomyopathie, l'hémangiome de l'enfant s'est mis à régresser de façon spectaculaire. Plusieurs études ont été publiées par la suite.
- Les théories en regard de son mécanisme d'action incluent un effet vasoconstricteur sur les capillaires, une suppression ou une inhibition des facteurs de croissances qui induisent l'apoptose des cellules épithéliales et le blocage des récepteurs GLUT1.

Et le timolol?

- Afin d'éviter les effets secondaires du propranolol, le timolol en gouttes ophtalmiques a été utilisé pour les hémangiomes localisés sur une petite surface.
- Quelques études ont été publiées.
- L'efficacité du timolol serait moindre que celle du propranolol et une amélioration ne serait observée qu'après 12 à 16 semaines.

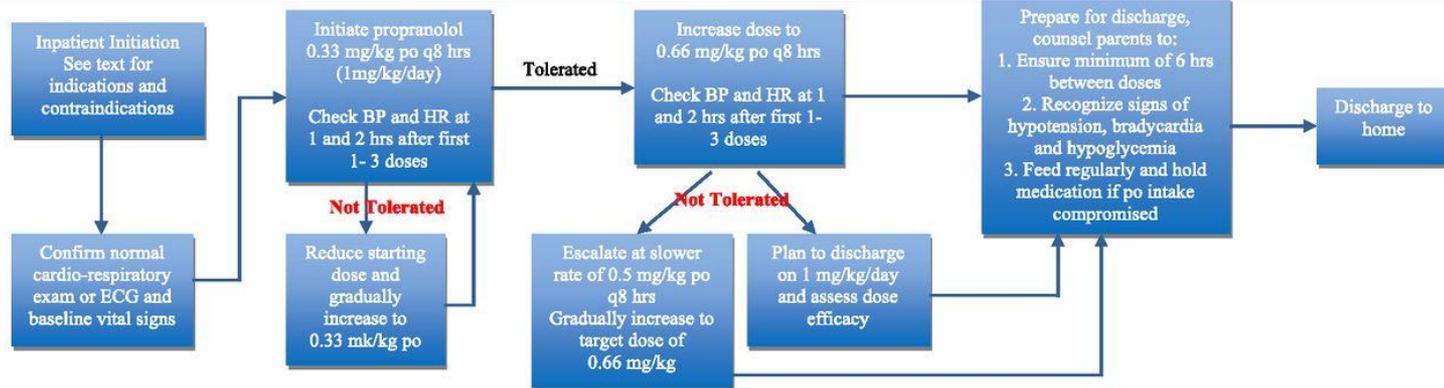
Quels paramètres devront être suivis chez Livia?

1. La tension artérielle
2. La glycémie
3. La fréquence cardiaque
4. Toutes ces réponses
5. Aucune de ces réponses.

(A) Summary of recommended dose initiation for inpatient scenario.

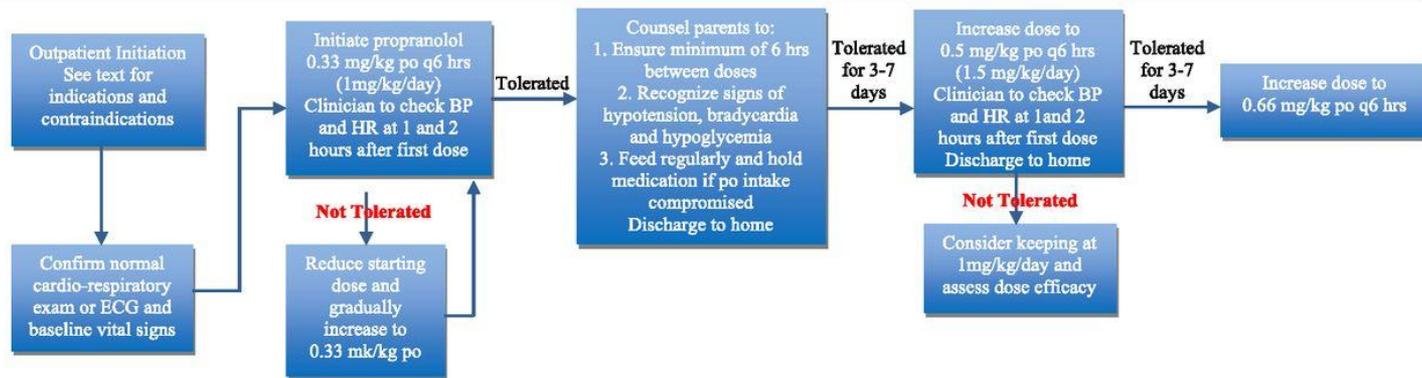
A

Inpatient Initiation of Propranolol: Suggested for infants < 8 weeks of gestationally corrected age or with co-morbid conditions



B

Outpatient Initiation of Propranolol: Suggested for infants > 8 weeks of gestationally corrected age and adequate social support.



Drolet B A et al. Pediatrics 2013;131:128-140

Lequel de ces conseils ne devrait pas être donné à à
Mme Lebeau pour Livia?

1. S'assurer d'avoir un minimum de 6 heures entres les doses de propranolol
2. Donner le propranolol à jeun
3. Ne pas donner le médicament si l'enfant est dans un situation où il ne s'alimente pas
4. Consulter un médecin rapidement si son enfant est plus somnolent qu'à l'habitude

Il ne faut jamais donner le propranolol à jeun!

- Dans les études, l'effet secondaire le plus important était l'hypoglycémie.
- Il faut donc:
 - Toujours donner le propranolol juste avant ou après un boire;
 - le donner dans la journée;
 - faire boire l'enfant régulièrement;
 - arrêter le propranolol si l'enfant est malade et s'alimente moins que d'habitude.

Quelles formulations donnerez-vous pour le propranolol et le timolol?

1. La formulation de propranolol commerciale disponible par le PAS et le Timolol XE[®].
2. Le recettes de propranolol et de gouttes de timolol du CHU-Ste-Justine.
3. La recette de propranolol de Vigilance et la solution ophtamique régulière de timolol.
4. Une magistrale de propranolol 5 mg/ml et le Timoptic XE[®].

Dans ce cas-ci, ça dépend de la situation...

- Le propranolol 5 mg/ml est disponible commercialement aux Etats-Unis mais pas au Canada.
- Une magistrale de propranolol 5 mg/ml est maintenant disponible au CHU Ste-Justine. Une magistrale à 1 mg/ml est aussi disponible.
- Les études avec le timolol ont surtout été faites avec le timolol XE mais certaines études ont été faites avec les gouttes régulières.



L'hormone de croissance

Journée de pharmacothérapie Mai 2013

Annie Lavoie, BPharm, MSc

Pharmacienne CHU-Ste-Justine

Professeur adjoint de clinique,

Faculté de pharmacie Université de Montréal

Notions générales

- Croissance normale
 - Courbe de croissance
 - Mesures répétées de la taille de l'enfant
 - Vitesses normales:
 - 0-1 an : 18-25 cm/an
 - 1-2 ans : 12-15 cm/an
 - 2-3 ans: 8-12 cm/an
 - 3-10 ans: 4-5 cm/an

Notions générales

- Facteurs déterminant la taille adulte:
 - Endogènes:
 - Génétique
 - Hormonaux:
 - Insuline
 - Hormone de croissance
 - Hormones thyroïdiennes
 - Hormones sexuelles
 - Anomalie physique ou maladie chronique grave
 - Exogènes:
 - Nutriments
 - Affection

Concernant l'hormone de croissance (GH), lequel des énoncés est faux?

1. La GH peut provoquer une insulino-résistance par action directe.
2. La GH réduit la masse musculaire par action directe.
3. La GH diminue la masse adipeuse par action directe.
4. La GH stimule la croissance par action indirecte via les somatomédines (IGF).

L'hormone de croissance

Effets directs:

- Métabolisme des protéines
- Métabolisme des glucides
- Métabolisme des lipides

Effets indirects:

- Croissance osseuse
- Croissance cellulaire

Notions générales

Facteurs qui **stimulent** la production de GH:

- L'exercice
- Le stress
- Le sommeil
- Le jeûne
- L'hypoglycémie
- Les oestrogènes
- La dopamine, la sérotonine et les neurotransmetteurs α_2 -adrénergiques

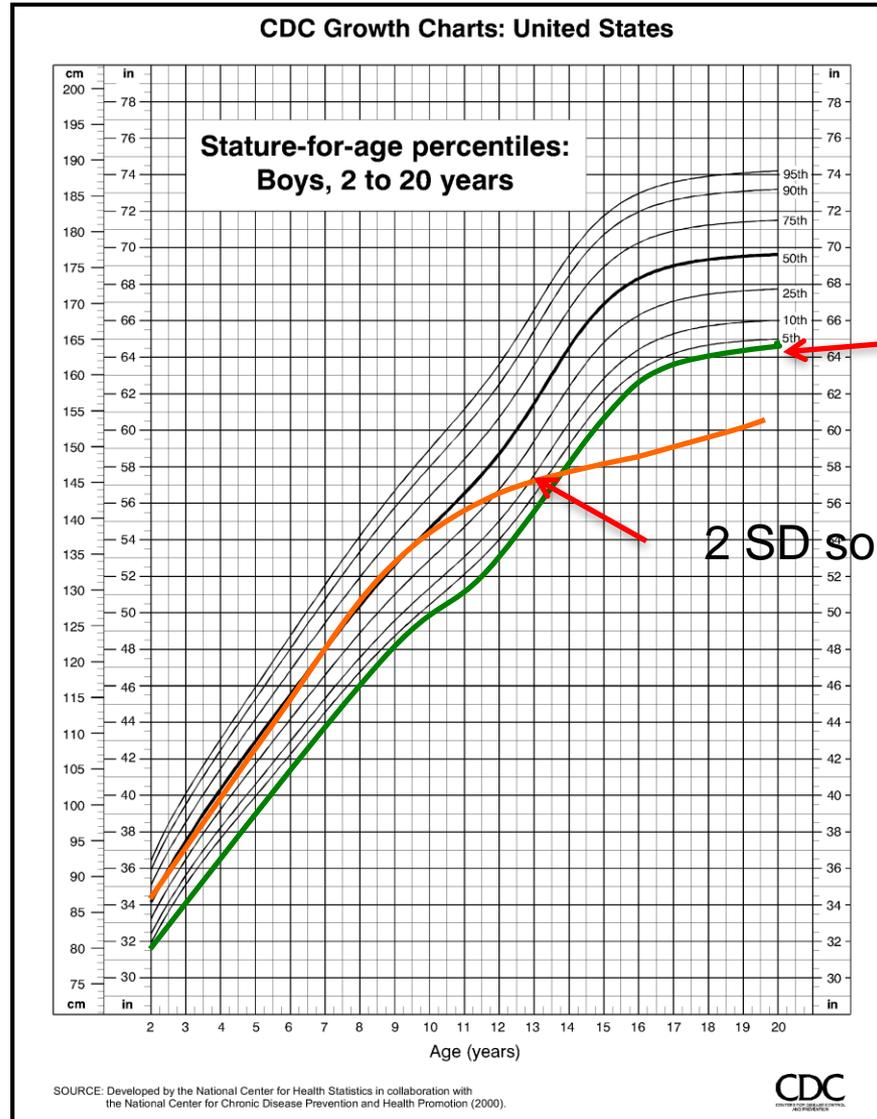
Facteurs qui **inhibent** la production de GH:

- Les agonistes β -adrénergiques,
- les acides gras libres,
- la somatomédine C (IGF-1)
- l'hormone de croissance (rétroaction négative).

Notions générales

- Petite taille:
 - Taille inférieure au 3e percentile pour l'âge OU
 - Taille qui se situe à ≥ 2 déviations standards sous la moyenne pour l'âge et le sexe.
 - Avec vélocité de croissance normale
 - Avec ralentissement de la vélocité de croissance

Croissance anormale



Notions générales

Déficit en hormone de croissance

1. Diminution de la production de l'hormone
2. Problèmes au niveau de l'action de l'hormone
3. Mauvaise réponse à l'hormone de croissance ou à l'IGF-1

Déficit en hormone de croissance

1. Diminution de la production de l'hormone

- Lésions de l'hypothalamus ou de l'hypophyse
- Diminution de la sécrétion de GHRH
- Diminution de la sécrétion de l'hormone de croissance avec ou sans diminution de la sécrétion des autres hormones hypophysaires
- Carence émotionnelle grave (nanisme par carence affective)

Déficit en hormone de croissance

2. Problèmes au niveau de l'action de l'hormone

- Récepteurs défectueux
- Sécrétion d'une forme anormale d'hormone de croissance
- Malnutrition entraînant une déficience dans la formation de somatomédine (IGF-1) au niveau du foie

Déficit en hormone de croissance

3. Mauvaise réponse à l'hormone de croissance ou à l'IGF-1

- Insuffisance rénale chronique
- Syndrome de Turner et de Noonan
- Maladie des os ou du cartilage
- Maladie inflammatoire chronique
- Excès de corticostéroïdes

L'hormone de croissance

- Utilisée pour la première fois en 1958:
 - Extraite de glandes hypophysaires humaines lors de l'autopsie.
 - Rareté du produit;
 - Cas de maladie de Creutzfeldt-Jacob (166 cas rapportés).
- GH humaine recombinante:
 - Approuvée en 1985
 - Source abondante
 - Indications additionnelles

Parmi les situations suivantes, laquelle n'est pas une indication officielle de l'hormone de croissance?

1. Syndrome de Turner
2. Retard de croissance secondaire à de la radiothérapie
3. Petite taille familiale
4. Adulte ayant un déficit prouvé en GH.
5. Retard de croissance intra-utérin

Indications de la GH

Retard statural et:	Humatrope	Nutropin	Omnitrope	Saizen	Serostim
Enfants					
• Déficit en GH	X	X	X	X	
• IRC (1993)		X		X	
• Syndrome de Turner (1997)	X	X		X	
• Petite taille idiopathique (2003)	X	(X)			
• Déficit en gène SHOX (2007)	X				
• RCIU (2001)	X			X	
Adultes					
• Déficit acquis	X	X	X	X	
• Déficit acquis pendant l'enfance	X	X	X	X	
• Cachexie due au VIH (1996)					X

But du traitement

- Dans les 2 premières années de traitement:
 - Vitesse 2-4x la vitesse de base;
 - Gain de 1-2 DS sur la courbe de croissance
- Après:
 - Maintien de la croissance au 50^e percentile ou plus.

Tom 8 ans débute un traitement à la GH pour
déficience en GH.

Quel énoncé est faux?

1. Il est à risque accru de développer un cancer à long terme.
2. Il devra subir un examen de son fond d'œil au début du traitement et périodiquement par la suite.
3. On pourra arrêter le traitement si la vitesse de croissance est inchangée après 12 mois de traitement.
4. On devra suivre sa glycosurie et son hémoglobine glyquée.

Suivi

- Efficacité:
 - Observance, présence d'anticorps, nutrition, diagnostic erroné?
 - Les études ont évalué la vitesse de croissance et la taille à l'âge adulte.
 - Peu de données sur le bénéfices autres.

Suivi

- Effets indésirables:
 - Leucémie, tumeurs cérébrales, récurrences de néoplasies:
 - Le risque serait similaire entre sujets sains et traités
 - ATCD de tumeur cérébrale: risque accru de cancer 2nd
 - Prudence...suivi des taux d'IGF-1
 - Pseudotumor cerebri:
 - Dans les 8 premières semaines de traitement
 - Diabète

Le Nutropin AQ que Tom prend depuis 6 mois est en rupture d'approvisionnement...

1. Vous pouvez lui servir du Saizen à la même dose.
2. Vous suggérez de réévaluer la pertinence du traitement.
3. Vous suggérez d'interrompre le traitement d'ici le retour du Nutropin AQ.

Mode d'administration

- Nutropin:
 - http://www.croitreharmonieusement.ca/video/interface_all.asp?module=interface_nutropin_all&area=Nutropin%20-%20croitreharmonieusement.ca
 - Nutropin AQ pen
 - http://www.croitreharmonieusement.ca/video/interface_all.asp?module=interface_nutropin_all&area=Nutropin%20-%20croitreharmonieusement.ca
 - Nutropin Nuspin
 - <https://www.nutropin.ca/fr/nuspin/index.asp>

Mode d'administration

- Saizen:
 - Clickeasy: pratique pour le voyage (diluant inclus)
 - Easypod: fourni par la compagnie;
 - Coolclick