

## Assemblée annuelle conjointe de l'AACAP et de l'ACPEA

### Une nouvelle méthode permet d'atténuer les symptômes et d'améliorer la capacité fonctionnelle dans les cas de TDAH

**Toronto** – L'administration d'un agent stimulant à longue durée d'action est habituellement le traitement utilisé en première intention chez la plupart des patients atteints d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Il n'en demeure pas moins qu'un certain nombre de patients, jusqu'à un sur trois en fait, ne réagissent pas de manière satisfaisante à ces médicaments. En outre, il peut arriver que des patients ou leurs parents aient besoin d'autres options thérapeutiques – par choix ou par nécessité. Les données présentées lors de cette assemblée annuelle ont mis en lumière l'efficacité de nouvelles méthodes de traitement pour abaisser les scores attribués aux symptômes du TDAH et améliorer la capacité fonctionnelle des patients. L'une d'elles consiste à avoir recours à la guanfacine, un agoniste alpha-2 adrénergique, en monothérapie ou en association avec un agent stimulant.

#### L'amélioration de la capacité fonctionnelle

L'échelle de Weiss (*Weiss Functional Impairment Rating Scale* [WFIRS]) sert à évaluer le retentissement des perturbations du comportement et des difficultés de nature affective liées au trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) sur divers domaines du fonctionnement. Dans le cadre d'une étude présentée lors de cette assemblée annuelle, la D<sup>re</sup> Margaret Weiss, de la Division de pédopsychiatrie du Département de psychiatrie de l'Université de Colombie-Britannique, à Vancouver, et ses collègues ont comparé l'efficacité d'un traitement de 8 semaines par la guanfacine à libération prolongée (GXR) à celle d'un placebo (variation des scores attribués sur l'échelle d'évaluation du TDAH établie selon les critères du DSM-IV). Ils ont également étudié les répercussions de ce traitement sur la capacité fonctionnelle des patients (d'après les rapports des parents [échelle WFIRS-P]).

« Tous les essais cliniques réalisés auparavant portaient sur les symptômes principaux. Nous ne nous sommes jamais penchés sur ce qui est vraiment important de savoir : avons-nous réussi à améliorer la qualité de vie de nos patients? Donc, en utilisant la capacité fonctionnelle comme paramètre d'évaluation principal, nous sommes bien mieux en mesure de voir si le médicament agit réellement », a expliqué la D<sup>re</sup> Weiss.

Tous les patients traités par l'agoniste alpha-2 adrénergique ont obtenu des améliorations significativement plus prononcées de leur score global sur l'échelle d'évaluation WFIRS-P.

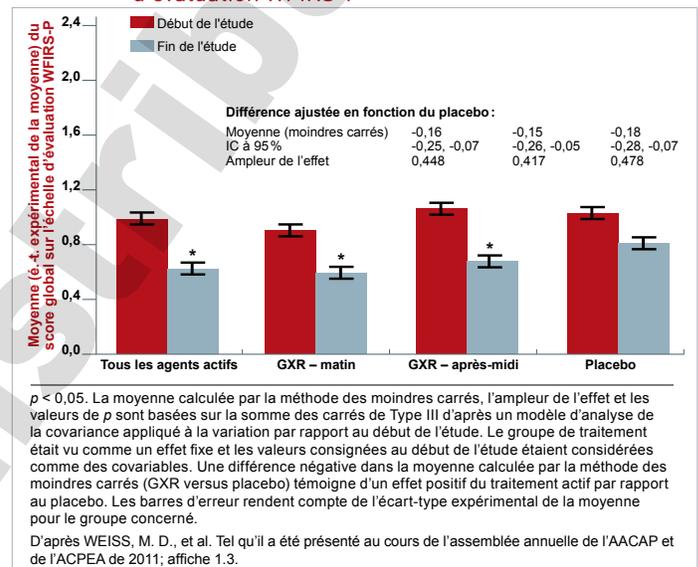
Ont donc participé à cette étude 333 enfants (âge moyen : 9 ans) ayant obtenu un score égal ou supérieur à 28 sur l'échelle d'évaluation du TDAH (DSM-IV) et un score CGI (*Clinical Global Impressions-Severity of illness*) minimal de 4 au début de l'étude. La GXR leur a été administrée le matin ou le soir, en augmentant la dose

peu à peu jusqu'à concurrence de 4 mg/jour afin de réduire d'au moins 30 % le score enregistré sur l'échelle d'évaluation du TDAH (DSM-IV). Une fois la dose optimale atteinte, les patients ont continué de prendre cette dose pendant 3 semaines, puis ont commencé à la réduire progressivement.

Au terme de l'étude, les variations enregistrées dans les scores obtenus sur l'échelle d'évaluation du TDAH (DSM-IV) chez les patients traités par la GXR (matin ou soir) étaient significativement plus marquées que celles observées chez les témoins. De même, tous les patients traités par la GXR ont obtenu des améliorations significativement plus prononcées de leur score global sur l'échelle d'évaluation WFIRS-P (Figure 1) et dans plusieurs sous-domaines.

Selon la D<sup>re</sup> Weiss, l'ampleur de l'effet, qui de l'avis des auteurs a été moyenne, a eu un retentissement « énorme » sur la capacité fonctionnelle des patients. « Nous avons constaté chez les patients traités par la guanfacine une amélioration des scores attribués

FIGURE 1 | Variation des scores globaux sur l'échelle d'évaluation WFIRS-P



à la vie familiale et à l'apprentissage – ce qui est vraiment très important – aux résultats scolaires, au comportement et aux activités sociales, bref, des améliorations partout. Même les scores attribués aux conduites risquées se sont améliorés. Ces résultats nous ont vraiment étonnés parce que nous ne croyions pas que nous allions obtenir une telle amélioration [chez des patients aussi jeunes]. Par *conduites risquées* pour ce groupe d'âge, nous entendions l'appartenance à un groupe s'adonnant à l'intimidation et les dommages à la propriété », a-t-elle précisé.

« La seule chose qui ne se soit pas améliorée, mais qui s'explique facilement, c'est l'idée qu'ils se font d'eux-mêmes. Beaucoup d'enfants atteints de TDAH se font des illusions sur eux-mêmes.... Ils ont [déjà] une bonne opinion de leur petite personne. Ce sont les autres, ceux qui les entourent qui ont des problèmes », a-t-elle ajouté.

#### Les avantages d'un traitement adjuvant

Selon une étude dirigée par le D<sup>r</sup> Gregory Mattingly, Professeur agrégé de clinique à l'École de médecine de l'Université Washington, à Saint-Louis, au Missouri, l'ajout de la GXR au schéma thérapeutique des patients qui prennent déjà un agent stimulant peut se traduire par une réponse marquée sur le plan clinique et pourrait être associé à une atténuation des effets indésirables des agents stimulants.

Il s'agissait d'une analyse a posteriori des données colligées au cours d'un essai de Phase III qui portait sur l'utilisation de

La GXR en association avec un agent psychostimulant chez 455 patients âgés de 6 à 17 ans (âge moyen : 10,8 ans; des garçons dans 72 % des cas). Ces patients manifestaient des symptômes d'une forme modérée et persistante d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH); ils avaient obtenu un score de symptomatologie total minimal de 24 sur l'échelle d'évaluation du TDAH (DSM-IV) ainsi qu'un score CGI-S de 3 ou plus, même s'ils suivaient un traitement par un agent stimulant depuis au moins quatre semaines. Cette étude comportait deux groupes prenant de la GXR en association avec un agent stimulant (médicament à l'étude administré le matin ou le soir). Dans un troisième groupe, les sujets recevaient un agent stimulant et un placebo. La posologie a été ajustée sur une période de cinq semaines jusqu'à obtention de la dose optimale, celle-ci ne pouvant dépasser 4 mg/jour. Une fois atteinte, elle a été maintenue durant trois semaines, puis réduite graduellement en une semaine.

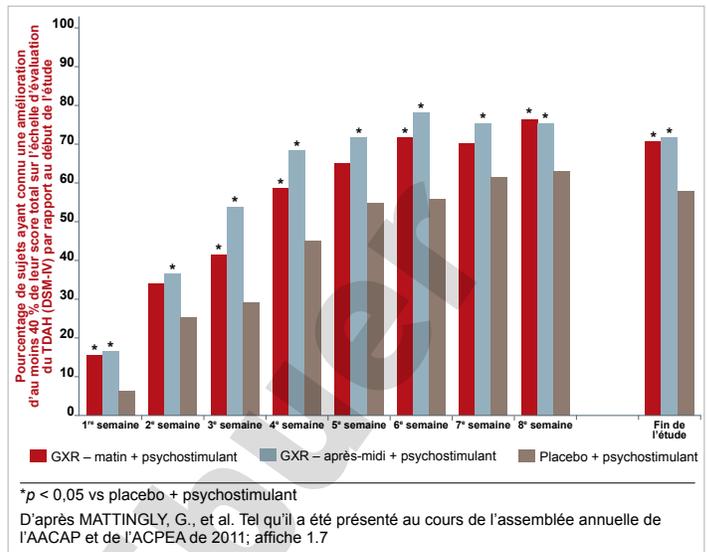
### Une atténuation significative des symptômes sur le plan clinique

Dans le rapport d'étude original, les chercheurs avaient noté une amélioration significative des scores obtenus sur l'échelle d'évaluation du TDAH (DSM-IV) par les sujets traités au moyen de la GXR allié à un agent psychostimulant comparativement à ceux obtenus par les témoins qui prenaient un placebo et un agent psychostimulant. Or, la présente analyse visait à déterminer le pourcentage de sujets ayant connu une réduction d'au moins 40 % de leur score total par rapport au début de l'étude – une diminution témoignant d'une atténuation significative des symptômes sur le plan clinique.

Durant cette étude, un pourcentage beaucoup plus élevé de sujets traités par la GXR comme adjuvant à un agent stimulant a satisfait à ce critère d'évaluation. La Figure 2 rend compte des pourcentages de sujets qui avaient obtenu une réduction d'au moins 40 % à chacune des visites effectuées dans le cadre de l'étude. Plus de 60 % des sujets qui prenaient une dose de GXR le matin ou le soir ont aussi enregistré un score égal ou inférieur à 18 sur l'échelle d'évaluation du TDAH (DSM-IV) comparativement à 46 % des témoins ( $p = 0,01$  et  $p = 0,005$ ). Ce score sert habituellement de seuil dans les essais cliniques pour marquer la rémission des symptômes.

Selon le Dr Mattingly, les chercheurs avaient également constaté une amélioration chez les patients recevant l'agent stimulant en monothérapie, une observation qui témoigne de l'importance de l'administration quotidienne ininterrompue de la médication. « Mais qu'arrive-t-il en pratique? Les gens prennent leur médicament pendant les cinq jours de la semaine, puis les laissent de côté pendant le week-end. Ils les prennent pendant un certain temps, mais cessent de le faire durant la semaine de relâche scolaire. Cet essai a démontré qu'en alliant constance et agent stimulant, on a une formule gagnante. Et la [GXR] a aidé encore plus ».

FIGURE 2 | Pourcentage de sujets ayant connu une amélioration d'au moins 40 % de leur score total sur l'échelle d'évaluation du TDAH (DSM-IV)



« Les deux doses [de GXR] se sont révélées efficaces, mais nous avons constaté que les doses administrées le soir provoquaient un peu plus d'effets indésirables », a ajouté le Dr Mattingly. En revanche, l'ajout de la GXR a agi positivement sur les effets indésirables causés par l'agent stimulant. « La guanfacine ralentit légèrement la fréquence cardiaque, tandis que les stimulants l'accroissent. Les stimulants peuvent provoquer de l'insomnie, alors que la guanfacine rend somnolent. En associant les deux, nous avons remarqué une légère atténuation des effets indésirables », a-t-il affirmé. Des effets indésirables ont été signalés par 76,8 % des sujets qui prenaient l'association GXR-stimulant et par 63,4 % des témoins. Les plus fréquents étaient les céphalées (21,2 % dans les groupes GXR vs 13,1 % dans le groupe témoin) et la somnolence (13,6 % vs 4,6 %).

### Conclusion

« Les données présentées dans ce rapport montrent que la GXR peut se révéler une option valable chez les patients pour lesquels les traitements actuels (notamment les agents stimulants) sont inefficaces ou nocifs, a déclaré la Dr<sup>e</sup> Weiss. Ce médicament, qui est administré une fois par jour, le matin ou le soir peu importe, agit durant 24 heures. C'est une bonne chose parce que beaucoup d'enfants ont du mal à prendre leur médicament le matin ». De plus, la GXR peut se révéler un adjuvant utile pour les patients chez lesquels les traitements stimulants ne conviennent pas. ●