

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

### De nouvelles données viennent confirmer l'efficacité des stimulants à longue durée d'action dans le traitement du TDAH

**Toronto** - Encore aujourd'hui, la prise en charge des enfants atteints d'un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) reste difficile en raison, du moins en partie, de la stigmatisation dont sont victimes les enfants qui en sont atteints et de la réticence des parents à entreprendre un traitement pharmacologique. Or de nouveaux médicaments dotés d'un système de libération amélioré et d'une durée d'action prolongée ont fait leur apparition sur le marché ces dernières années. L'étude dont il est question dans ce rapport a permis d'obtenir des données complémentaires sur l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'un nouveau stimulant à longue durée d'action destiné aux enfants et aux adolescents aux prises avec le TDAH.

Il n'existe aucune méthode de traitement universelle pour les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité, ce qui s'explique par le large éventail de symptômes, de signes et de degrés d'intensité de ces troubles, de même que par la grande variété des problèmes et des objectifs fonctionnels des patients, des inquiétudes parentales et des situations familiales difficiles.

Il n'existe aucune méthode de traitement universelle pour les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité.

Par ailleurs, en plus de l'efficacité thérapeutique et des effets indésirables des médicaments, il faut prendre en considération certains autres facteurs tels que l'emploi du temps des membres de la famille et l'horaire d'administration des médicaments, sans compter les préférences des patients. « Je suis convaincu que le plus vaste choix de médicaments que nous apportera l'avenir sera tout à l'avantage de mes patients atteints de TDAH et de leurs familles », a déclaré le Dr Shawn Kao, pédiatre à Etobicoke, en Ontario.

de la famille et l'horaire d'administration des médicaments, sans compter les préférences des patients. « Je suis convaincu que le plus vaste choix de médicaments que nous apportera l'avenir sera tout à l'avantage de mes patients atteints de TDAH et de leurs familles », a déclaré le Dr Shawn Kao, pédiatre à Etobicoke, en Ontario.

#### Le traitement médical

Les lignes directrices actuelles de la Canadian ADHD Resource Alliance ([www.caddra.ca](http://www.caddra.ca)) recommandent les agents stimulants à longue durée d'action comme traitement initial chez les enfants atteints de TDAH non compliqué. En général, ces agents sont libérés plus lentement ou de manière plus soutenue dans l'organisme, ce qui permet d'obtenir une meilleure maîtrise des symptômes pendant les heures où l'enfant est en classe ou qu'il pratique des activités parascolaires. En outre, les préparations à libération prolongée risquent moins d'être consommées de façon abusive ou d'être détournées. Selon certaines données, la fidélité aux traitements reposant sur ces préparations est meilleure, puisqu'elles ne sont administrées qu'une fois par jour contrairement aux agents à courte durée d'action qui le sont à plusieurs reprises au cours de la journée.

Les lignes directrices actuelles de la CADDRA recommandent les agents stimulants à longue durée d'action comme traitement initial chez les enfants atteints de TDAH non compliqué.

meilleure, puisqu'elles ne sont administrées qu'une fois par jour contrairement aux agents à courte durée d'action qui le sont à plusieurs reprises au cours de la journée.

meilleure, puisqu'elles ne sont administrées qu'une fois par jour contrairement aux agents à courte durée d'action qui le sont à plusieurs reprises au cours de la journée.

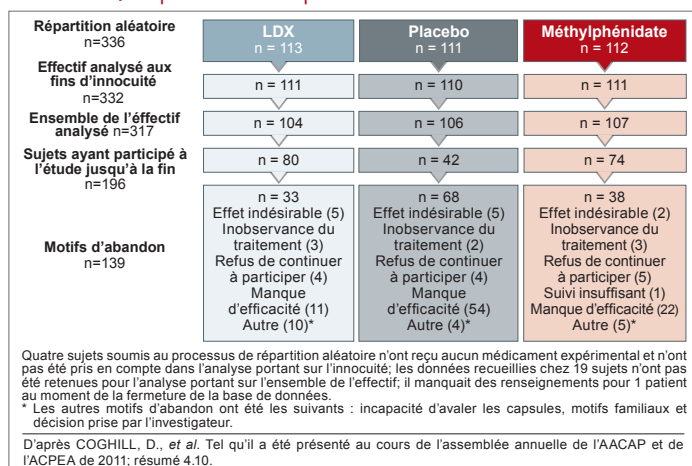
Le dimésylate de lisdexamfétamine (LDX) se démarque des autres agents stimulants à longue durée d'action parce qu'il s'agit d'un promédicament. À ce titre, ce n'est qu'après son ingestion par voie orale que le LDX est biotransformé en son métabolite actif, la dextroamphétamine. Plusieurs études cliniques ont révélé que son efficacité et son innocuité étaient à tout le moins comparables à celles des autres agents stimulants à longue durée d'action. Son effet peut durer jusqu'à 13 heures chez les enfants et un peu plus longtemps chez les adultes. « Les promédicaments permettent la libération retardée du principe actif dans le tractus gastro-intestinal... L'absorption du médicament se fait de manière extrêmement fiable », a noté le Dr Kenny Handelman, Professeur

adjoint de médecine à l'Université Western Ontario et auteur de l'ouvrage intitulé *Attention Difference Disorder*.

#### Une étude multicentrique d'efficacité

Une étude multicentrique a permis de recueillir de nouvelles données sur l'efficacité et l'innocuité du LDX chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH. Pour les besoins de cette étude qui a été menée dans 48 centres européens, les chercheurs ont recruté 336 patients âgés de 6 à 17 ans (moyenne de 11 ans; des garçons dans 80 % des cas) manifestant au début de l'étude des symptômes d'intensité modérée ou plus intenses, objectivés par un score total égal ou supérieur à 28 (moyenne de 49) sur l'échelle d'évaluation du TDAH établie selon les critères du DSM-IV. Les sujets ont été répartis en trois groupes à peu près égaux de façon à recevoir du LDX, un placebo ou une préparation de méthylphénidate administrée par voie orale et reposant sur un système de libération à pompe osmotique (*osmotic-release oral system methylphenidate* [OROS-MPH] (Figure 1). Aux fins d'optimisation, les doses de LDX ont été portées à 30, à 50 ou à 70 mg/jour et celle du méthylphénidate à 18, à 36 ou à 54 mg/jour jusqu'à obtention d'une réaction thérapeutique acceptable (définie selon ces trois critères : une diminution de 30 % du score total enregistré sur l'échelle d'évaluation DSM-IV du TDAH, un score de 1 ou 2 sur l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*) et l'absence d'effets secondaires intolérables).

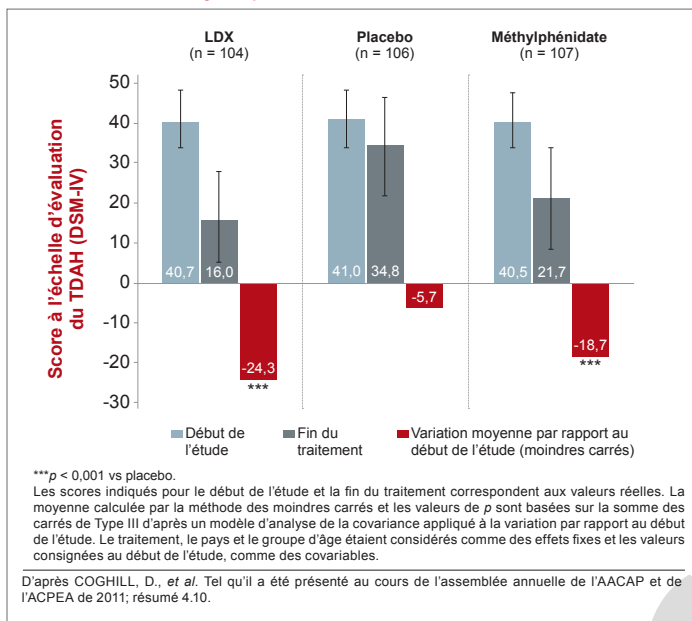
FIGURE 1 | Répartition des patients



Le principal paramètre d'efficacité a été la variation du score total obtenu sur l'échelle d'évaluation du TDAH (DSM-IV) au terme d'un traitement d'une durée maximale de sept semaines (Figure 2). L'optimisation de la dose de LDX s'est révélée significativement plus efficace que celle du placebo, puisqu'elle a permis d'obtenir une variation moyenne de -24,3 par rapport

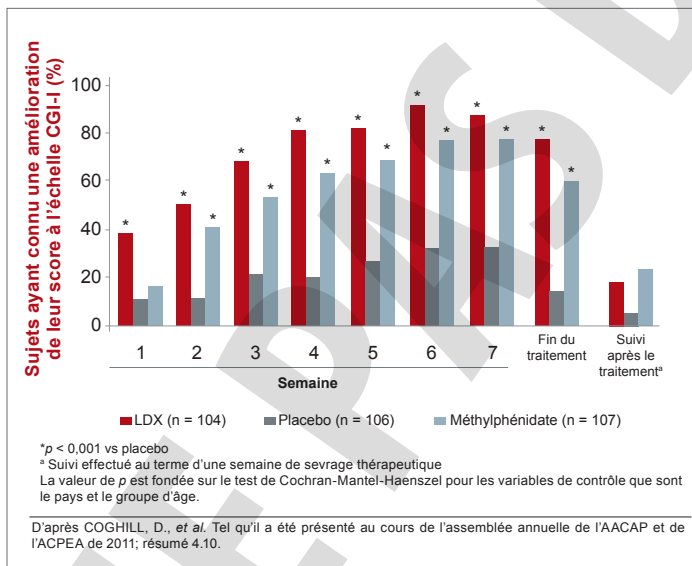
aux valeurs préthérapeutiques comparativement à -5,7 pour le placebo; la réduction enregistrée pour le méthylphénidate se chiffrait à -18,7. La différence entre les agents actifs et le placebo s'élevait donc à -18,6 pour le LDX ( $p < 0,001$ ) et à -13,0 pour le méthylphénidate ( $p < 0,001$ ).

**FIGURE 2 | Effets observés sur le score total enregistré sur l'échelle d'évaluation du TDAH (DSM-IV) dans les trois groupes de l'étude**



À la fin du traitement, les chercheurs ont constaté une amélioration du score obtenu à l'échelle CGI-I chez 78 % des patients qui utilisaient du LDX, 61 % de ceux qui recevaient du méthylphénidate et 14 % de ceux qui prenaient le placebo (Figure 3).

**FIGURE 3 | Pourcentage de sujets ayant connu une amélioration de leur score à l'échelle CGI-I à chaque visite durant le traitement**



« Cette étude démontre clairement que dans le traitement de courte durée du TDAH, le LDX fonctionne bien et qu'il l'est beaucoup plus qu'un placebo », a affirmé le Dr Handelman.

### Les paramètres d'innocuité

Il est possible que les parents manifestent énormément d'inquiétude à l'égard des effets indésirables des agents stimulants, par exemple une perte d'appétit et du sommeil, ainsi que des effets indésirables cardiovasculaires. Bien que ces derniers puissent être importants, il convient de noter qu'ils sont rares. Au cours de cette étude, les médicaments ont été bien tolérés par les sujets de l'effectif pris en compte dans l'analyse de l'innocuité ( $n = 32$ ). Des effets indésirables ont été signalés chez 57 %, 65 % et 72 % des patients des groupes placebo, méthylphénidate et LDX, respectivement. Les chercheurs ont noté que les signes vitaux et les tracés obtenus à l'ÉCG avaient peu changé chez les patients qui avaient reçu les agents stimulants. Les chercheurs ont jugé que les variations observées sur les tracés obtenus à l'ÉCG n'étaient pas significatives sur le plan clinique.

### Des données probantes additionnelles

Les données européennes exposées dans ce rapport concordent avec celles recueillies lors des études réalisées antérieurement avec le LDX. Elles fournissent des arguments à l'appui de l'efficacité, de l'innocuité et de la tolérabilité de ce médicament aux cliniciens des deux côtés de l'Atlantique qui cherchent le traitement optimal pour leurs patients atteints de TDAH. « Comme agent stimulant à longue durée d'action, la lisdexamfétamine est un excellent choix. Cela dit, elle ne convient pas à tous les patients, puisque les patients n'ont pas tous besoin d'un effet thérapeutique durant de 12 à 14 heures. Ses effets indésirables peuvent être déstabilisants pour certains patients et leurs familles, mais je crois aussi que les cliniciens ne sont pas tous égaux quand vient le temps de s'occuper des effets indésirables », a fait remarquer le Dr Kao.

### Conclusion

« Malgré tous les efforts d'information qui ont été déployés, les parents, les enseignants et, fait surprenant, parfois même les professionnels de la santé ont encore des préjugés envers les médicaments », constate le Dr Kao. Le Dr Handelman a ajouté que l'établissement approprié du diagnostic et l'omniprésence de la désinformation sur le TDAH nuisent encore à la prise en charge du TDAH. Leurs observations ont trouvé écho dans la présentation de Coletti et de ses collègues (assemblée annuelle conjointe de 2011 de l'AACAP et de l'ACPEA, résumé 1.26) qui ont constaté que l'ambivalence des parents à l'égard des bienfaits exercés par les traitements pharmacologiques opposés au TDAH et des risques qu'ils comportent, ainsi que la perspective de voir leur enfant étiqueté comme ayant un problème psychiatrique pourraient nuire à la fidélité au traitement. Or ces chercheurs états-unis ont mis au point un nouveau questionnaire d'évaluation, intitulé *Parent Attitudes to Medication*, qui met en corrélation l'intention des parents d'essayer la médication et la réussite de l'amorce du traitement. Conscient que leur questionnaire devra subir une validation plus poussée, les auteurs ont toutefois indiqué que le recensement systématique des convictions des parents pourrait favoriser de meilleures communications, ce qui permettrait de calmer les craintes de ces derniers, puis de faire en sorte que l'enfant atteint de TDAH reçoive un traitement efficace. ●