

164^e Réunion annuelle de l'American Psychiatric Association

Les adolescents et le TDAH : efficacité et innocuité d'un traitement prolongé

Honolulu – Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est souvent perçu comme une affection propre aux enfants. C'est faux. En effet, une forte proportion de sujets voient leurs symptômes persister pendant l'adolescence, voire pendant l'âge adulte. S'ils ne sont pas traités, ces symptômes peuvent exercer des effets particulièrement néfastes chez les adolescents, tels que des difficultés d'apprentissage et des problèmes émotionnels. Ces derniers peuvent à leur tour avoir des conséquences négatives permanentes et se solder notamment par des problèmes de toxicomanie, par une grossesse précoce ou par des accidents de la route. Les adolescents aux prises avec le TDAH devraient pouvoir tirer avantage d'un traitement prolongé reposant sur l'administration d'un agent stimulant, mais les effets indésirables possibles et l'efficacité à long terme des traitements chroniques au moyen de ces agents ne sont pas bien documentés. Le lecteur trouvera dans ce rapport le résumé des résultats d'une étude ayant porté sur l'utilisation prolongée d'un nouvel agent stimulant chez des adolescents atteints d'un TDAH d'intensité moyenne.

Une longue expérience effectuée avec le dimésylate de lisdexamfétamine chez des adolescents présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) a révélé que cet agent à longue durée d'action permet de maîtriser efficacement et durablement les symptômes qui y sont associés, et qu'il est assorti d'un bilan d'innocuité semblable à ceux observés dans le cadre d'études de courte durée effectuées dans cette population.

Comme l'a signalé la D^{re} Ann C. Childress, du Center for Psychiatry and Behavioral Medicine, de Las Vegas, au Nevada, « Cette étude a fait ressortir un bilan d'innocuité et d'efficacité concordant avec ceux que l'on a observés dans d'autres études réalisées chez des enfants et des adultes [*Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, vol. 4, 14 décembre 2010, p. 32; *J Clin Psychiatry*, vol. 69, n° 9, septembre 2008, p. 1364-1373]. Cette étude de longue durée a également mis en lumière une légère hausse de la pression sanguine et une accélération du pouls. »

Selon la D^{re} Childress, l'atténuation marquée des principaux symptômes du TDAH observée chez les adolescents recrutés pour les besoins d'une étude multicentrique sur la lisdexamfétamine s'est maintenue pendant une année, ce qui concorde avec les résultats obtenus au cours d'études ayant porté sur l'utilisation de ce médicament chez les enfants et les adultes. La D^{re} Childress a présenté ces résultats dans le cadre de la réunion de l'American Psychiatric Association de cette année.

Au Canada et aux États-Unis, la lisdexamfétamine, un promédicament à longue durée d'action, est indiquée dans le traitement du TDAH chez les enfants, les adolescents et les adultes. Comparativement aux autres agents stimulants, la lisdexamfétamine est dotée d'une longue durée d'action, ce qui lui permet de maîtriser les symptômes pendant une plus grande partie de la journée. Cette caractéristique pourrait avoir une grande importance étant donné que le TDAH a des répercussions négatives sur les interactions sociales et familiales, qui sont susceptibles d'entraîner une morbidité aussi grave, sinon plus, que la perturbation du rendement scolaire. Après avoir été étudiée en profondeur chez les enfants, l'efficacité de la lisdexamfétamine chez les adolescents a été mise en lumière lors d'une étude de 4 semaines publiée récemment et réalisée à double insu, avec groupes parallèles, contrôle placebo et répartition aléatoire des sujets (*J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 50, n° 4, avril 2011, p. 395-405. Publication électronique : 3 mars 2011). Ces données sont issues des observations qui y ont été recueillies.

« Il s'agit d'une étude d'innocuité à long terme, et la lisdexamfétamine ressemble aux autres agents stimulants », a

affirmé la D^{re} Childress. Elle a qualifié cela de « bonne nouvelle » compte tenu de la longue durée d'action de ce médicament.

Lors d'une étude à court terme antérieure, des adolescents âgés de 13 à 17 ans ont été répartis au hasard de manière à recevoir soit un placebo soit de la lisdexamfétamine à raison de 30, de 50 ou de 70 mg par jour avec ajustement posologique forcé. Pour y être admissibles, les participants devaient présenter des symptômes de TDAH à tout le moins modérés se traduisant par un score de 28 ou plus sur l'échelle d'évaluation du TDAH (ADHD-RS-IV).

L'étude de 52 semaines menée en mode ouvert était le prolongement de l'étude à doses fixes de 4 semaines réalisée à double insu, avec groupes parallèles, contrôle placebo et répartition aléatoire des sujets. Elle a commencé par une phase d'optimisation posologique de 4 semaines au cours de laquelle la dose de lisdexamfétamine, d'abord fixée à 30 mg, a été rehaussée ou réduite par paliers de 20 mg une fois par semaine, la dose maximale ne devant toutefois pas dépasser 70 mg/jour. Pendant la phase d'entretien de 48 semaines, les patients ont été vus en consultation une fois par mois. Si la dose optimale était atteinte, le patient continuait son traitement avec cette dose. Dans le cas contraire, la dose était réduite ou rehaussée au besoin jusqu'à concurrence d'une dose maximale de 70 mg/jour.

Résultats obtenus au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité

Les critères d'évaluation de l'innocuité comprenaient les effets indésirables survenant pendant le traitement, c'est-à-dire des effets indésirables qui s'aggravaient dès le premier jour de traitement et subsistaient jusqu'au troisième jour suivant la fin du traitement, les signes vitaux (y compris les variations de la pression systolique et de la pression diastolique par rapport aux valeurs préthérapeutiques), de même que les résultats des électrocardiogrammes et des analyses de laboratoire, ainsi que ceux obtenus sur l'échelle d'évaluation du risque de suicide de l'université Columbia (C-SSRS).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation des scores obtenus à l'échelle ADHD-RS-IV par rapport aux scores préthérapeutiques (étude initiale de 4 semaines). Parmi les critères d'évaluation secondaires, se trouve l'amélioration du score obtenu pour l'intensité des symptômes sur l'échelle Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) et sur l'échelle Youth Quality of Life-Research Version (YQOL-R).

Au total, 269 adolescents ont été recrutés; les données recueillies chez 265 d'entre eux ont servi à l'analyse de l'efficacité et de l'innocuité. Cent cinquante-six sujets ont suivi leur traitement jusqu'à la fin de la phase d'entretien de 48 semaines. Au nombre des raisons ayant motivé l'abandon du traitement, 6,7 % des

sujets ont invoqué des effets indésirables et 11,5 %, le refus de continuer à participer à l'étude.

Résultats obtenus au chapitre de l'innocuité

L'analyse d'innocuité a révélé que les effets indésirables survenus pendant le traitement chez au moins 5 % des sujets comprenaient (par ordre décroissant de fréquence) des infections des voies aériennes supérieures (21,9 %), une diminution de l'appétit (21,1 %), des céphalées (20,8 %), une perte de poids (16,2 %), de l'irritabilité (12,5 %), de l'insomnie (12,1 %), une rhinopharyngite (7,2 %), de l'influenza (6,8 %), des étourdissements et une sécheresse de la bouche (5,3 % dans chaque cas). Selon les auteurs, ces effets indésirables étaient majoritairement d'intensité légère ou modérée (Tableau 1).

TABLEAU 1 | Effets indésirables survenant pendant le traitement

Effets indésirables	Pourcentage	(Nombre)
Tous effets indésirables survenus pendant le traitement confondus	86,8 %	(230)
Infection des voies aériennes supérieures	21,9 %	(58)
Diminution de l'appétit	21,1 %	(56)
Céphalée	20,8 %	(55)
Perte de poids	16,2 %	(43)
Irritabilité	12,5 %	(33)
Insomnie	12,1 %	(32)
Rhinopharyngite	7,2 %	(19)
Influenza	6,8 %	(18)
Étourdissements	5,3 %	(14)
Sécheresse de la bouche	5,3 %	(14)

Adapté de CHILDRRESS, A.C., *et al.* Tel qu'il a été présenté durant la réunion annuelle de l'APA de 2011; résumé NR-09-08.

On a rapporté 15 effets indésirables graves chez 10 sujets, soit 4 cas de syncope, 2 cas d'agression et 1 cas de chacun des effets indésirables suivants : grossesse extra-utérine, hydrocèle, entorse articulaire, fracture du bassin, pneumonie, torsion testiculaire, lésion au foie d'origine traumatique, syncope d'origine vasovagale et fracture du poignet.

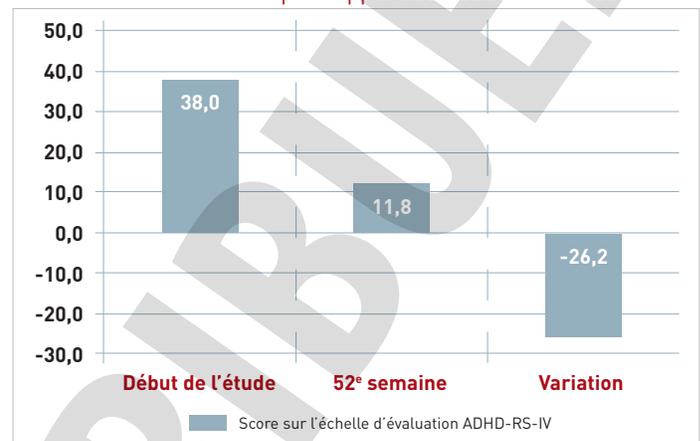
Trente-trois participants (12,5 %) ont satisfait aux critères d'aberration qui avaient été fixés pour la pression systolique, soit 120 mmHg ou plus et une variation minimale de 10 mmHg par rapport aux valeurs préthérapeutiques; 4 participants (1,5 %) avaient une pression systolique de 140 mmHg ou plus à la fin de l'étude. Vingt sujets (7,5 %) ont répondu aux critères d'aberration qui avaient été établis pour la pression diastolique, c'est-à-dire 80 mmHg ou plus et une hausse minimale de 10 mmHg par rapport aux valeurs préthérapeutiques; la pression diastolique d'aucun sujet n'avait dépassé 90 mmHg à la fin de l'étude. Onze participants satisfaisaient aux critères d'aberration fixés pour le pouls, soit 100 battements par minute ou plus et une accélération d'au moins 15 battements par minute par rapport aux valeurs préthérapeutiques; le pouls d'aucun des participants n'avait atteint 120 battements par minute ou plus à la fin de l'étude. Les chercheurs ont uniquement relevé quelques variations de l'écart réduit pour le poids, la taille et l'IMC.

Résultats au chapitre de l'efficacité

Même si l'étude visait essentiellement à évaluer l'innocuité de la lisdexamfétamine, elle a permis de confirmer de nouveau

l'efficacité de cet agent. Tout au long de la période de suivi, la variation moyenne du score total enregistré sur l'échelle ADHD-RS-IV était de -26,2 [écart-type [é.-t.] : 9,75; test de Student bilatéral pour un seul échantillon : $p < 0,001$]. Le score moyen obtenu au début de l'étude se chiffrait à 38 (7,00) (Figure 1).

FIGURE 1 | Variation du score moyen enregistré sur l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au début de l'étude



Adaptée de CHILDRRESS, A.C., *et al.* Telle qu'elle a été présentée durant la réunion annuelle de l'APA de 2011; résumé NR-09-08.

De plus, les chercheurs ont noté à chaque visite de suivi des variations significatives des scores obtenus aux sous-échelles consacrées à l'inattention [variation du score de -15,1 [6,05], celui-ci se chiffrait à 22,6 [3,35] au début de l'étude; $p < 0,001$] et à l'hyperactivité/impulsivité [variation du score de -11,1 [5,89] celui-ci se chiffrait à 15,4 [6,9] au début de l'étude; $p < 0,001$]. Ils ont également constaté une amélioration de 1 ou 2 points des scores enregistrés sur l'échelle CGI-I chez 91,2 % des sujets à la fin de la phase d'optimisation posologique, chez 97,8 % des sujets à la 28^e semaine, chez 98,1 % des sujets à la 52^e semaine et chez 87,2 % des sujets à la fin de la phase d'entretien.

Fait non pas moins important à noter, les participants ont indiqué sur le questionnaire YQOL-R que leur qualité de vie en avait été améliorée. Les scores moyens obtenus sur cette échelle de 100 points, les scores les plus élevés témoignant d'une meilleure qualité de vie, sont passés de 79,8 [11,28] qu'ils étaient au début de l'étude, à 84,6 [9,36] à la 28^e semaine, à 84,9 [10,04] à la 52^e semaine et enfin à 83,9 [11,0] au terme de l'étude.

Conclusion

Le TDAH est un trouble chronique qui apparaît pendant l'enfance et qui se perpétue généralement durant l'adolescence et l'âge adulte, provoquant bien souvent des symptômes importants. Si le traitement du TDAH a d'abord été axé sur l'amélioration de l'attention et sur la maîtrise du comportement perturbateur en classe, il est maintenant admis que le rendement scolaire est une zone d'intervention trop étroite. En effet, le TDAH peut nuire à la capacité des jeunes de participer à des activités parascolaires et de créer des liens sociaux, tout en semant la discorde dans la famille. Par ailleurs, le TDAH peut inciter les adolescents à adopter divers comportements risqués qui pourraient avoir des conséquences graves pour leur développement et leur bien-être à l'âge adulte. Les observations selon lesquelles les traitements dirigés contre le TDAH peuvent être utilisés de façon prolongée et sûre chez les adolescents ont des implications énormes pour l'issue de ces traitements chez les jeunes. ●

Ce rapport et les diapositives qui l'accompagnent peuvent être consultés à l'adresse suivante : www.TheMedicalXchange.com

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce document est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2011. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}