

4^e congrès mondial sur le TDAH

Les associations médicamenteuses d'usage courant pour maîtriser le TDAH chez les enfants et les adolescents

Milan - Selon une étude de grande envergure visant à cerner la pratique clinique en situation réelle au Canada, un enfant sur cinq aurait besoin d'au moins deux agents psychotropes pour maîtriser les symptômes causés par son trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Si l'étude a révélé que les associations médicamenteuses étaient employées avec une plus grande fréquence chez les enfants atteints d'une maladie psychiatrique concomitante avérée, il n'en demeure pas moins qu'elles étaient aussi d'usage courant chez les enfants exempts d'une maladie mentale ou neurologique concomitante. Les psychotropes les plus souvent alliés à un agent stimulant seraient les agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques, les antipsychotiques et les antidépresseurs. La plupart des traitements d'appoint n'étaient pas utilisés conformément aux indications mentionnées sur leurs étiquettes. L'étude laisse entrevoir la nécessité de recueillir plus de données qui serviront à orienter les traitements de deuxième et de troisième intentions opposés au TDAH lorsque les stimulants ne suffisent pas.

Si l'on tient pour acquis que les données colligées au Québec sont représentatives de la situation canadienne,

Un enfant ou adolescent canadien sur cinq atteint d'un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) traité au moyen d'un stimulant à longue durée d'action recevrait également un autre psychotrope au moins pour maîtriser ses symptômes.

un enfant ou adolescent sur cinq atteint d'un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) traité au moyen d'un stimulant à longue durée d'action recevrait également un autre psychotrope au moins pour maîtriser ses symptômes. Les données témoignant de la pratique clinique réelle sur une période de 12 mois dans cette province ont été tirées de la base de données de la

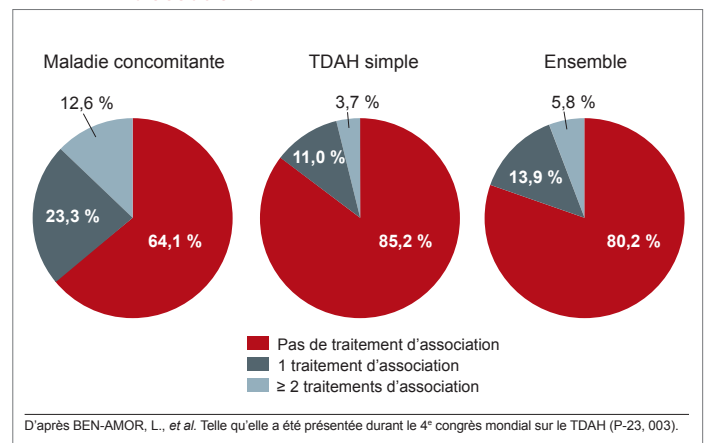
Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Y sont consignées les données de 3,3 millions de patients dont les services médicaux et les médicaments prescrits sont couverts par ce régime d'assurance santé provincial.

« Il ressort de ces données que nous avons besoin d'un plus grand nombre d'options thérapeutiques pour les patients atteints du TDAH. Bien que les stimulants à longue durée d'action, qui sont la norme en pareils cas, soient efficaces chez la majorité des enfants, les données tirées de cette étude montrent que de 20 à 30 % des enfants aux prises avec le TDAH n'obtiennent pas une maîtrise suffisante de leurs symptômes avec ces médicaments lorsqu'ils sont employés en monothérapie, ce qui va dans le même sens que d'autres observations faites antérieurement, a déclaré l'auteure principale de l'étude, la D^{re} Leila Ben-Amor,

de l'hôpital Sainte-Justine affiliée à l'Université de Montréal. Dans bien des cas, le problème ne vient pas de l'absence de réaction favorable aux stimulants, mais plutôt de l'insuffisance de cette réaction, ce qui explique le recours à des traitements supplémentaires. »

Dans le cadre de cette étude, les données recueillies chez des bénéficiaires de la RAMQ âgés de 6 à 17 ans et atteints d'un TDAH étaient jugées recevables si ces derniers avaient pris des stimulants pendant au moins 30 jours au cours de la période de 12 mois visée. Les chercheurs ont considéré que les enfants avaient reçu un traitement d'association si un agent psychotrope leur avait été prescrit pour une période de 30 jours au moins durant laquelle ils prenaient également un stimulant. Les chercheurs ont pris note des cas de maladies mentales ou neurologiques concomitantes.

FIGURE 1 | Distribution des diverses catégories de traitement d'association



Des 13 000 enfants et plus atteints de TDAH enregistrés dans la base de données de la RAMQ durant la période visée par l'étude, 9431 satisfaisaient à tous les critères d'admissibilité préalablement fixés. Un diagnostic de maladie mentale ou neurologique concomitante avait été posé chez 2227 de ces enfants (24 %). L'âge moyen de l'effectif de l'étude se chiffrait à 11,3 ans et 27,7 % des sujets étaient des filles.

Dans l'ensemble, 19,8 % des patients atteints de TDAH enregistrés dans la base de données prenaient un agent psychotrope en plus d'un stimulant. Ce pourcentage passait de 14,8 % dans le groupe de sujets exempts de maladie concomitante, à 35,9 % chez les sujets présentant pareille maladie. De même, la proportion de sujets prenant deux agents psychotropes ou plus grimpait de 3,7 % dans le premier groupe à 12,6 % dans le second (Figure 1).

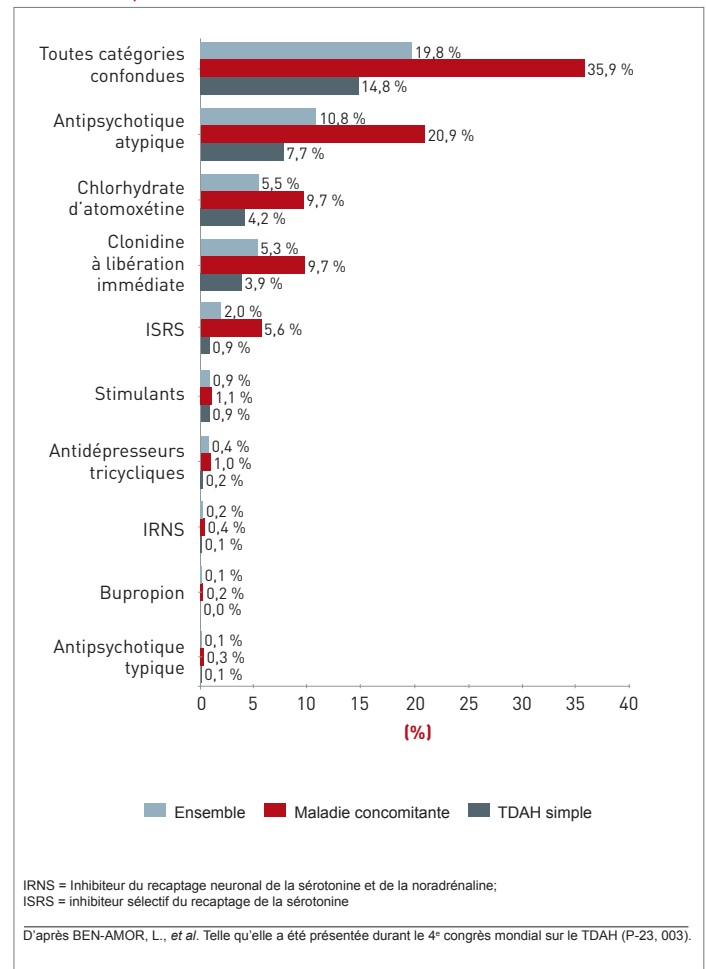
Il est possible que certains, voire tous les traitements d'association prescrits aux sujets atteints d'une maladie concomitante l'aient été pour maîtriser la maladie en question plutôt que les symptômes du TDAH. Cela dit, il faut savoir que les types de médicaments jumelés aux stimulants étaient similaires que les sujets soient atteints d'une maladie concomitante ou non. Si elle avait pour objectif de maîtriser le TDAH, l'utilisation de tous les agents adjoints aux traitements de première intention à longue durée d'action contreviendrait aux indications mentionnées sur leurs étiquettes respectives, quoique les lignes directrices de la Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA) mentionnent certains de ces médicaments d'appoint comme options envisageables en troisième intention.

Les lignes directrices de la CADDRA : les agents de première intention dans les cas de TDAH simple

Selon l'étude des données de la RAMQ, de tous les agents adjuvants alliés à des stimulants, les plus courants étaient des antipsychotiques, qui sont réputés atténuer les comportements agressifs, l'atomoxétine, qui est le seul agent non stimulant que la CADDRA admet comme traitement de première intention du TDAH, les agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques tels que la clonidine, qui a fait ses preuves pour le traitement symptomatique du TDAH en monothérapie et comme médicament d'appoint lors d'études comparatives, mais dont l'utilisation n'a pas encore été homologuée à cette fin. En règle générale, les patients présentant une maladie concomitante étaient deux fois plus susceptibles de recevoir un de ces traitements d'appoint que ceux qui en étaient indemnes (Figure 2).

Les chercheurs s'attendaient à ce que le pourcentage d'enfants atteints d'un TDAH traités au moyen d'une bithérapie soit considérable, puisque selon plusieurs études mentionnées par la D^{re} Ben-Amor, la proportion d'enfants ne réagissant pas de manière satisfaisante à

FIGURE 2 | Recours aux traitements d'association durant la période visée



un traitement stimulant se situerait autour de 30 %. Par ailleurs, d'autres études, dont une menée aux États-Unis (SIKIRICA, V., et al. *J Manag Care Pharm*, vol. 18, 2012, p. 676-689), avaient déjà démontré qu'un pourcentage substantiel d'enfants atteints d'un TDAH reçoivent un traitement d'association. Notons qu'à l'instar de l'étude québécoise, l'étude américaine a révélé que les agents les plus souvent associés aux stimulants étaient des antipsychotiques et des agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques.

D'après les lignes directrices de la CADDRA, où les seuls agents recommandés en première intention chez les enfants et les adolescents atteints d'un TDAH simple sont les stimulants à longue durée d'action et l'atomoxétine, il convient de remplacer un agent employé en première intention par un autre ou de passer d'une classe de stimulants à une autre dans les cas où le traitement initial ne donne pas les résultats escomptés. Il peut être particulièrement indiqué d'opter pour un stimulant agissant plus longtemps que celui qui avait initialement été prescrit, si cela est possible. Si tous les agents recommandés en première intention par la CADDRA ont une demi-vie relativement longue, c'est essentiellement en raison de l'intérêt que présente une maîtrise prolongée des symptômes sur le plan clinique (Tableau 1).

TABLEAU 1 | Tous les agents utilisés en première intention sont dotés d'une longue durée d'action

DÉNOMINATION COMMUNE	ACTIVITÉ	INDICATION TOUS ÂGES CONFONDUS
Lisdexamfétamine	13 heures	Oui
Atomoxétine	12 heures	Oui
Méthylphénidate	De 10 à 12 heures	Oui
Amphétamine	De 10 à 12 heures	Oui

D'après la CANADIAN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER RESOURCE ALLIANCE (CADDRA). *Canadian ADHD Practice Guidelines*, 3^e édition, mars 2011. Mise à jour du chapitre 7.
http://caddra.ca/cms4/pdfs/fr_caddraGuidelines2011_chapter7.pdf.

Il est difficile de savoir si le traitement stimulant des enfants enregistrés dans la base de données de la RAMQ avait été optimisé avant que ces derniers passent à un traitement d'association. Cela dit, après avoir stratifié les sujets de l'étude en fonction de la prescription de stimulants, les chercheurs ont constaté que les agents à courte durée d'action étaient souvent utilisés, notamment chez ceux qui prenaient du méthylphénidate, près de 30 % des préparations prescrites à ces derniers étant de ce type. La CADDRA considère le méthylphénidate et les amphétamines à courte durée d'action comme des agents à employer en deuxième intention aussi bien chez les enfants que chez les adolescents.

En présentant ces données, la D^{re} Ben-Amor a précisé que pour l'heure, aucune association médicamenteuse n'était encore homologuée pour le traitement du TDAH au Canada. Elle a laissé entendre que ces données montrent bien que « les besoins en options thérapeutiques, y compris en stratégies reposant sur des associations médicamenteuses, sont là ». En effet, il serait raisonnable de croire que plus l'éventail d'options thérapeutiques est large, « plus grandes sont les probabilités de trouver un traitement efficace pour chaque patient ». Or en date du 5 juillet 2013, Santé Canada homologuait la guanfacine à libération prolongée comme traitement d'appoint du TDAH, offrant ainsi une nouvelle option aux patients qui n'obtiennent pas une maîtrise satisfaisante de leurs symptômes avec les agents à longue durée d'action utilisés en première intention.

Il faudra colliger de nouvelles données objectives pour orienter le traitement au moyen d'associations médicamenteuses

Lorsqu'il est question des traitements d'association opposés au TDAH, le problème ne vient pas uniquement

de l'absence d'agents dûment homologués, mais bien d'un manque élémentaire de données. Alors que l'étude porte à croire que les cliniciens improvisent lorsqu'ils ont recours aux agents psychotropes chez leurs patients qui n'obtiennent pas une maîtrise suffisante de leurs symptômes avec le traitement stimulant qu'ils leur avaient initialement prescrit, rien n'indique que les choix qu'ils font sont les plus rationnels qui soient, que les patients concernés aient une maladie concomitante ou non. Il ressort des données de la RAMQ que les spécialistes sont plus susceptibles d'intervenir dans la prise en charge des enfants qui présentent une maladie concomitante, mais comme l'a précisé la D^{re} Ben-Amor, aussi bien les spécialistes que les médecins de premier recours ont besoin de plus de données objectives pour les guider. « Les stimulants sont efficaces contre le TDAH, mais la conduite à tenir reste nébuleuse dans les cas où la maîtrise des symptômes obtenue à la dose maximale tolérée est insatisfaisante », a-t-elle fait remarquer.

Les lignes directrices de la CADDRA appuient l'application de stratégies axées sur l'intensification du traitement dans les cas où les stimulants à longue durée d'action sont insuffisants, même aux doses les mieux tolérées, mais elles font valoir que ce type de soins devrait être confié aux spécialistes. Les agents de troisième intention préconisés par la CADDRA sont le modafinil, le bupropion et l'imipramine, mais les données de la RAMQ nous apprennent que les cliniciens ont plus tendance à se tourner vers les agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques en association plutôt que vers l'un de ces trois médicaments. Dans un état des lieux publié récemment au sujet de ces agents, l'auteur en arrive à la conclusion que l'utilisation de la guanfacine et de la clonidine dans le traitement du TDAH est effectivement appuyée par des données cliniques (SALLEE, F., et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, vol. 23, 2013, p. 308-319).

Le TDAH et les maladies concomitantes

Les données de la RAMQ indiquent que la moitié environ des stimulants était prescrite par des pédiatres, que cette proportion n'était que légèrement inférieure chez les enfants présentant une maladie concomitante, qu'un nombre relativement faible d'ordonnances pour des stimulants ou des associations médicamenteuses avait été rédigé par des neurologues et que les psychiatres avaient prescrit une association médicamenteuse à près de 20 % de sujets atteints d'une maladie concomitante, mais à 11,5 % de ceux atteints du TDAH uniquement.

Le TDAH semble s'accompagner d'un large éventail de maladies mentales ou neurologiques, mais les trois plus fréquentes selon les données de la RAMQ sont, dans l'ordre, un trouble d'apprentissage (11,3 %), un trouble d'adaptation (10,9 %) et les troubles anxieux (8,6 %). Plus de 10 % des sujets de l'étude étaient aux prises avec au moins deux maladies concomitantes (Tableau 2).

TABEAU 2 I Bilan des maladies concomitantes

	Ensemble	Maladie concomitante (N = 2227)	TDAH simple (N = 7204)
Maladies mentales concomitantes			
Trouble d'adaptation	243 (2,6)	243 (10,9)	-
Trouble anxieux	192 (2,0)	192 (8,6)	-
Trouble d'apprentissage	252 (2,7)	252 (11,3)	-
Maladies physiques concomitantes			
Accidents et blessures	835 (8,9)	212 (9,5)	623 (8,6)
N^{bre} de maladies concomitantes			
1	1657 (17,6)	909 (40,8)	748 (8,6)
2	230 (2,4)	205 (9,2)	25 (0,3)
≥ 3	45 (0,5)	45 (2,0)	-

D'après BEN-AMOR, L., et al. Telle qu'elle a été présentée durant le 4^e congrès mondial sur le TDAH (P-23, 003).

L'intérêt d'une maîtrise durable des symptômes

Le TDAH est un trouble répandu. Selon les estimations, sa prévalence au Canada serait de 9 % chez les garçons et de 4 % chez les filles. Le TDAH peut certes persister au-delà de l'adolescence, mais en le diagnostiquant et en le traitant tôt, il est possible d'écarter le risque de troubles du développement liés aux effets indésirables des symptômes sur un large éventail d'activités quotidiennes. Bien que l'amélioration des résultats scolaires ait longtemps été au centre du traitement, c'est un fait de plus en plus reconnu que la maîtrise durable des symptômes en dehors des heures de classe est un gage de socialisation normale.

Dans les lignes directrices de la CADDRA, on trouve une liste de 13 grands facteurs dont il faut tenir compte au moment de choisir un agent contre le TDAH. Or la durée de l'effet des médicaments se classe au deuxième rang, après l'âge du patient. Contrairement à certains qui proscrivent le traitement pharmacologique du TDAH avant l'âge de 6 ans, sauf s'il est supervisé par un spécialiste, les lignes directrices mentionnent que l'intérêt d'une maîtrise durable des symptômes pourrait croître avec l'âge des patients, surtout dans certains sous-types de TDAH risquant de nuire aux relations sociales, à la vie familiale ou aux fonctions organisationnelles. Les chercheurs ont notamment remarqué que l'hyperactivité durant la petite enfance peut évoluer vers la recherche de sensations fortes à

l'adolescence, ce qui pèse lourd dans l'optimisation des modes de traitement.

Si les données de la RAMQ sont si intéressantes, c'est qu'elles permettent de confirmer la perception fort répandue selon laquelle une minorité notable d'enfants et d'adolescents atteints de TDAH n'obtiennent pas une maîtrise suffisante de leurs symptômes à l'aide de stimulants seulement. De l'avis de la D^{re} Ben-Amor, il faut d'abord colliger de nouvelles données, ce qui permettra ensuite aux cliniciens de faire un choix éclairé quant à la prochaine étape du traitement.

Si les données de la RAMQ sont si intéressantes, c'est qu'elles permettent de confirmer la perception fort répandue selon laquelle une minorité notable d'enfants et d'adolescents atteints de TDAH n'obtiennent pas une maîtrise suffisante de leurs symptômes à l'aide de stimulants seulement. Dans un premier temps, il faut colliger de nouvelles données, ce qui permettra ensuite aux cliniciens de faire un choix éclairé quant à la prochaine étape du traitement.

« Nous croyons qu'une certaine proportion des patients a besoin d'un traitement d'association, mais nous ne savons pas lequel convient le mieux, surtout si l'on tient compte des différents types de patients. Selon moi, cette étude nous montre que nous avons besoin de plus de données », a affirmé la D^{re} Ben-Amor.

Conclusion

Les données tirées de la pratique clinique au Québec indiquent que les stimulants à longue durée d'action ne permettent pas à eux seuls de maîtriser les symptômes du TDAH de manière satisfaisante chez une faible, quoique importante, minorité d'enfants et d'adolescents. Même s'ils ne présentent aucune maladie concomitante, 15 % des patients atteints du TDAH prennent au moins deux autres médicaments pour maîtriser leurs symptômes. Même si la CADDRA reconnaît dans ses lignes directrices que certains patients puissent avoir besoin d'une intensification de leur traitement stimulant au moyen d'autres agents psychotropes, les résultats de l'étude québécoise mettent en lumière la nécessité de recueillir des données objectives qui serviront de fondement à des choix thérapeutiques éclairés. ●

NE PAS DISTRIBUER

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 programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2013. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}