

3^e conférence internationale EUNETHYDIS sur le TDAH

Confirmation des bienfaits des nouvelles options de traitement du TDAH : des essais de grande envergure rendent compte de la maîtrise des symptômes principaux

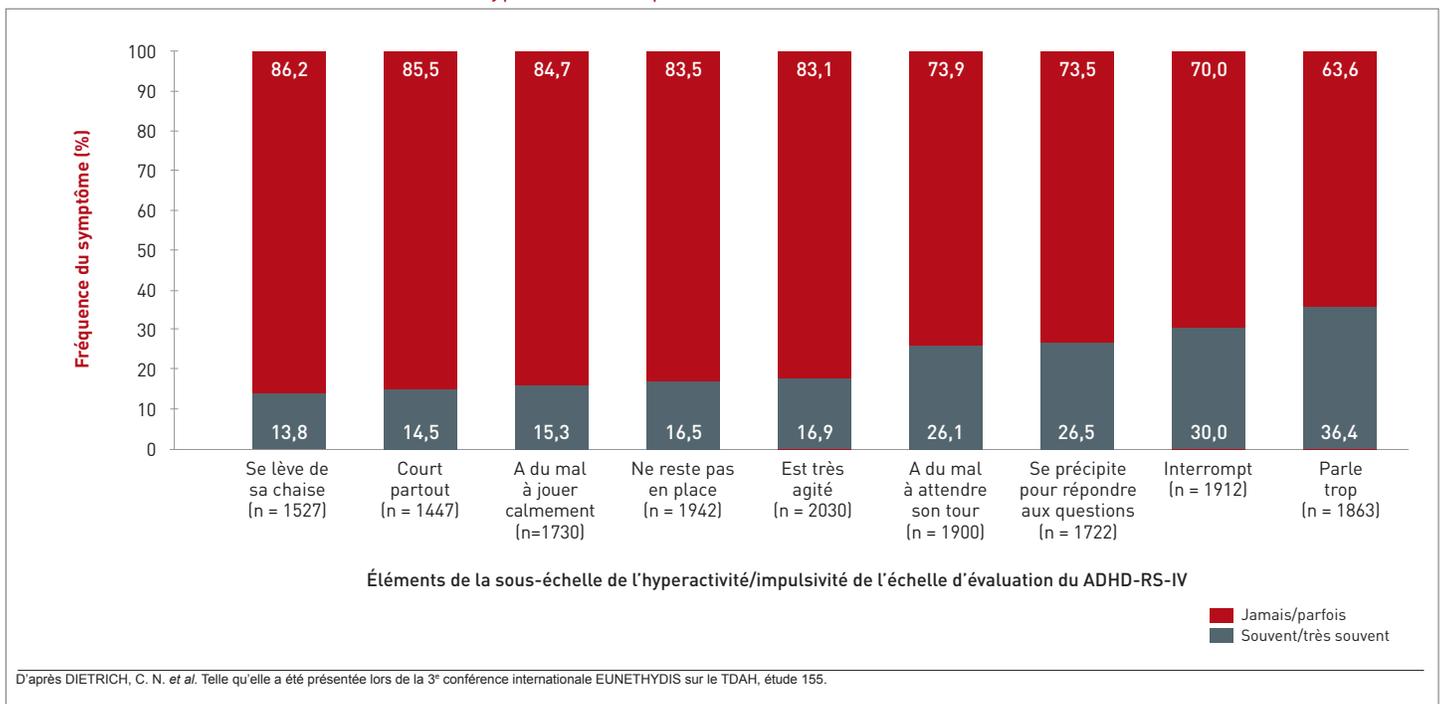
Istanbul - Une série d'études présentée au cours de la 3^e conférence EUNETHYDIS a permis de valider l'efficacité des traitements de rechange utilisés pour maîtriser le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Les lignes directrices régissant la prise en charge du TDAH recommandent l'emploi d'agents psychostimulants comme traitement de première intention. Or selon les études publiées et les nouvelles données présentées pendant la conférence, jusqu'à 30 % des patients n'y répondraient pas convenablement. Les solutions de rechange aux psychostimulants comprennent un agoniste sélectif des récepteurs alpha-2a (α_{2a}) adrénergiques et un inhibiteur sélectif du recaptage de la noradrénaline (ISRN). Ces deux agents ont entraîné des réductions extrêmement significatives des principaux symptômes du TDAH, soit l'hyperactivité, l'inattention et l'impulsivité lors d'une série d'essais multicentriques d'envergure menés avec contrôle placebo. Certaines des données objectives présentées ont été recueillies à la suite de l'emploi de l'agoniste sélectif des récepteurs α_{2a} adrénergiques chez des adolescents, une population qui n'a pas toujours fait partie des études antérieures réalisées avec cet agent. Ces nouvelles données mettent en lumière une stratégie factuelle visant une meilleure maîtrise du TDAH chez les sujets qui restent symptomatiques malgré un traitement de première intention optimisé.

Les patients atteints du TDAH ne réagissent pas tous convenablement à un traitement de première intention

Les psychostimulants utilisés en première intention ne procurent pas une maîtrise optimale des symptômes chez un nombre appréciable d'enfants atteints du TDAH. Selon des estimations publiées précédemment, une proportion de patients pouvant aller jusqu'à 30 % n'obtient pas des résultats satisfaisants avec des doses

tolérables de psychostimulants (BANASCHEWSKI, T. *et al. Eur Child Adolesc Psychiatry*, vol. 13 [suppl. 1], 2004, p. S102-S116). Des données tirées de l'étude CAPP (Caregiver Perspective on Pediatric TDAH) et allant dans le même sens ont été présentées lors de la conférence. Au cours de cette étude, les chercheurs ont constaté à la lumière des résultats obtenus pour les divers éléments de la sous-échelle de l'hyperactivité/

FIGURE 1 | Éléments de la sous-échelle de l'hyperactivité/impulsivité de l'échelle d'évaluation du ADHD-RS-IV



impulsivité de l'échelle d'évaluation du ADHD-RS-IV que de 13,8 à 36,4 % des enfants atteints du TDAH éprouvaient toujours des symptômes marqués même s'ils prenaient des psychostimulants (Figure 1).

« Dans l'ensemble, les personnes soignantes reconnaissent que les psychostimulants utilisés en première intention sont efficaces, mais il ne fait aucun doute qu'un sous-groupe de patients a besoin d'un traitement d'appoint ou de rechange », ont rapporté les auteurs de l'essai CAPPa dont faisait partie le Dr Javier Quintero, Ph. D., de l'Hôpital universitaire Infanta Leonor, de Madrid, en Espagne.

Au cours de l'essai CAPPa, 3688 personnes soignantes de 10 pays d'Europe ont répondu à un sondage visant à évaluer leur perception de la maîtrise des

Dans l'ensemble, les personnes soignantes reconnaissent que les psychostimulants utilisés en première intention sont efficaces, mais il ne fait aucun doute qu'un sous-groupe de patients a besoin d'un traitement d'appoint ou de rechange.

symptômes du TDAH des enfants recevant ou non une médication. Si les personnes soignantes ont signalé que la plupart des enfants présentent « souvent » ou « très souvent » des symptômes d'hyperactivité et d'inattention lorsqu'ils ne prennent pas leur médicament, force est de constater que le nombre appréciable de symptômes survenant « souvent » ou « très souvent » malgré

la prise de médicaments vient appuyer les données collectées antérieurement selon lesquelles les psychostimulants ne suffisent pas toujours pour maîtriser les symptômes du TDAH de façon optimale.

De l'avis de la Dr^e Judy van Stralen, une éminente spécialiste du TDAH au Centre d'excellence en pédiatrie d'Ottawa, en Ontario, ce constat a sa pertinence dans le contexte canadien. Elle a en effet convenu que certains patients sont incapables de fonctionner de manière optimale en prenant des psychostimulants seulement. Tout en réitérant que les psychostimulants sont dotés d'un effet d'une grande ampleur et qu'effectivement, la majorité des patients y réagit favorablement, elle a avancé que plusieurs raisons sous-jacentes peuvent expliquer que l'on envisage d'avoir recours à un traitement d'appoint ou à des médicaments différents, par exemple des résultats insuffisants ou une intolérance aux effets indésirables des psychostimulants, et que sa propre expérience lui a appris qu'il y avait un besoin réel pour des solutions de rechange dans de tels scénarios.

Les toutes dernières données : pleins feux sur les adolescents

Au Canada, la guanfacine à libération prolongée (guanfacine XR) et l'atomoxétine sont d'autres options qui viennent s'ajouter aux agents psychostimulants visant la maîtrise du TDAH. La guanfacine XR est

homologuée en monothérapie et en traitement d'appoint chez les enfants âgés de 6 à 12 ans qui ont besoin d'un traitement de rechange ou d'appoint, alors que l'atomoxétine est approuvée en monothérapie chez les enfants de 6 ans et plus, les adolescents et les adultes. Plusieurs études présentées à la conférence EUNETHYDIS, dont une étude à double insu contrôlée par placebo menée chez des adolescents exclusivement, plaident nettement en faveur des bienfaits de la guanfacine XR chez les sujets de ce groupe d'âge. Au cours de cette étude, 314 jeunes de 13 à 17 ans ayant obtenu un score initial de 32 ou plus sur l'échelle d'évaluation du ADHD-RS-IV et un score CGI-S (*Clinical Global Impression – severity of illness*) de 4 ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir 1 mg de guanfacine XR ou un placebo. Pendant la phase d'optimisation de 7 semaines prévue à l'étude, il était possible d'augmenter la dose de guanfacine XR, au besoin, jusqu'à concurrence de 7 mg. Le paramètre d'évaluation principal était la réduction du score enregistré sur l'échelle d'évaluation ADHD-RS-IV au terme de 13 semaines de traitement.

La variation moyenne de ce paramètre par rapport au début de l'étude a pris la forme d'une baisse de 25 points dans le groupe traité par la guanfacine XR et d'une réduction de moins de 20 points chez les témoins, d'où un avantage absolu de 6,03 points et une ampleur de l'effet de 0,52 ($p < 0,001$) pour la guanfacine XR. Bien que les différences numériques calculées pour plusieurs éléments de l'échelle d'évaluation WFIRS-P (*Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent Report*), dont l'apprentissage, l'école et la famille, aient manqué de peu le seuil de la signification statistique, il convient de noter que la proportion de sujets ayant affiché un score CGI-S de 2 ou moins a aussi favorisé fortement la guanfacine XR (50,6 % vs 36,1 %; $p = 0,010$) au détriment du placebo.

La Dr^e van Stralen a avancé que plusieurs raisons sous-jacentes peuvent expliquer que l'on envisage d'avoir recours à un traitement d'appoint ou à des médicaments différents, par exemple des résultats insuffisants ou une intolérance aux effets indésirables des psychostimulants, et que sa propre expérience lui a appris qu'il y avait un besoin réel pour des solutions de rechange dans de tels scénarios.

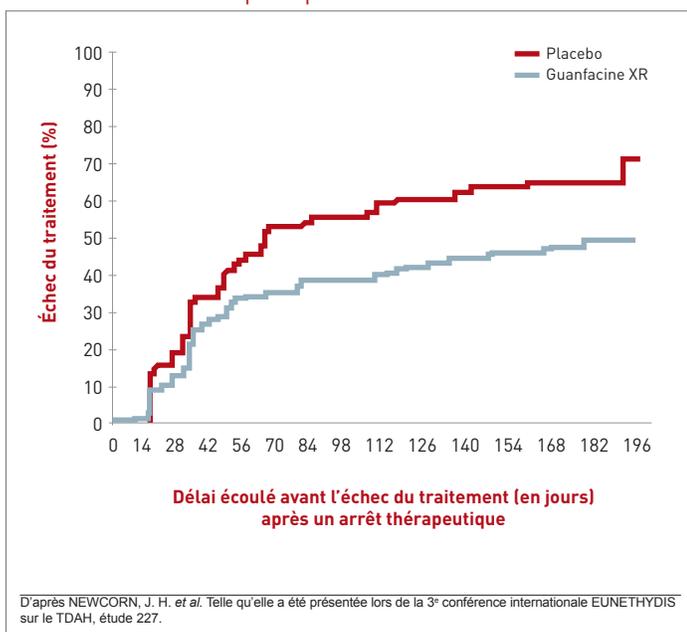
« Ces résultats observés avec la guanfacine XR ont été obtenus à la fin des 13 semaines », a confirmé le Dr Timothy E. Wilens, de l'Hôpital général du Massachusetts, à Boston. Faisant remarquer que 80 % des enfants atteints du TDAH manifestent des symptômes tout au long de leur adolescence, le Dr Wilens a ajouté que ces données viennent corroborer les bienfaits de la guanfacine XR déjà démontrés chez les enfants plus jeunes. Il a également affirmé que le bilan d'innocuité dressé chez les adolescents correspondait à celui obtenu chez les enfants.

« Il n'y a eu aucune différence d'importance clinique entre la guanfacine XR et le placebo pour ce qui est des résultats des analyses hématologiques, chimiques ou urinaires », a déclaré le Dr Wilens. Même si plusieurs effets indésirables se sont révélés plus fréquents avec la guanfacine XR qu'avec le placebo, notamment la somnolence [43,9 % vs 21,3 %], la fatigue [22,3 % vs 12,3 %] et la rhinopharyngite [11,5 % vs 5,8 %], ils étaient presque tous d'intensité légère ou modérée et ont eu tendance à s'estomper durant l'étude. Neuf patients traités par la guanfacine XR ont mis fin à leur traitement en raison d'un effet indésirable comparativement à trois témoins.

Une étude à double insu portant sur un traitement d'entretien prolongé à laquelle ont participé des patients âgés de 6 à 17 ans est aussi venue alimenter les données probantes témoignant des bienfaits de la guanfacine XR chez les adolescents. Pendant la phase de 13 semaines menée en mode ouvert, les 528 patients admis à l'étude ont commencé à prendre une dose de 1 mg de GXR par jour, celle-ci pouvant être augmentée jusqu'à l'obtention de la dose optimale sans toutefois excéder 7 mg. Au bout de ces 13 semaines, les sujets qui avaient réagi favorablement au traitement ont été répartis aléatoirement de manière à continuer de prendre leur dose optimisée ou de commencer à prendre un placebo. Ils ont ensuite été suivis à double insu pendant 26 autres semaines. Le paramètre d'évaluation de cette étude était le délai écoulé avant l'échec du traitement après un arrêt thérapeutique.

Selon le Dr Jeffrey H. Newcorn, de l'École de médecine Icahn, de l'Hôpital Mount Sinai, à New York, la guanfacine XR s'est démarquée tant pour la proportion cumulative d'échecs de traitement après un arrêt thérapeutique [49,3 % vs 64,9 %] que pour le

FIGURE 2 | Délai écoulé avant l'échec du traitement après un arrêt thérapeutique

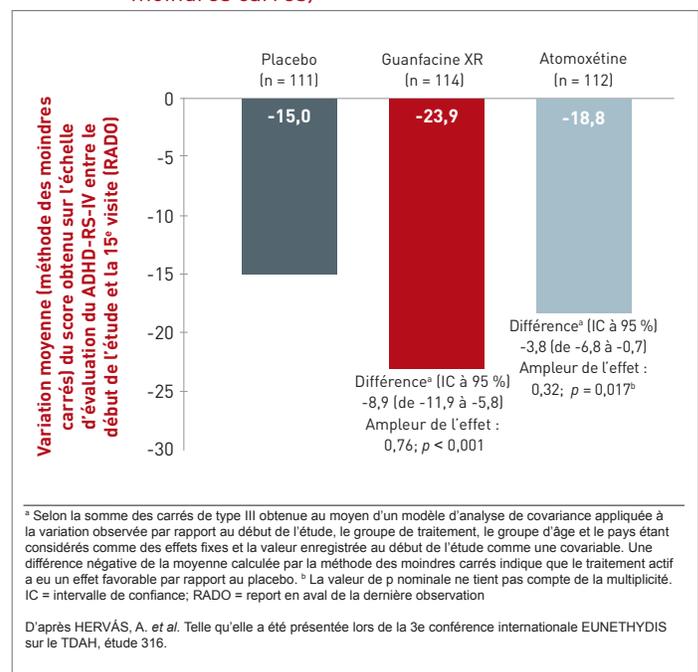


délai médian écoulé avant l'arrêt du traitement (218 vs 56 jours) (Figure 2). Il a fait remarquer que même si dans le cas des psychostimulants, il existe peu d'information comparable obtenue au moyen d'une méthodologie visant le retrait du médicament, ce qui est exigé maintenant, mais ne l'était pas auparavant par les organismes de réglementation, ces données confirment l'intérêt du traitement d'entretien par la guanfacine XR chez les enfants de 17 ans et moins qui ont bien réagi au traitement initial.

L'atténuation des symptômes

Au cours d'une autre étude de Phase III ayant porté sur de nouveaux traitements pour le TDAH, auquel pouvaient participer des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans, 338 patients atteints d'un TDAH modéré ou plus intense (score minimal de 32 sur l'échelle d'évaluation du ADHD-RS-IV ont été recrutés dans 58 centres de traitement situés en Europe, aux États-Unis et au Canada. Ils ont ensuite été répartis aléatoirement de manière à recevoir de la guanfacine XR, de l'atomoxétine ou un placebo selon une méthodologie à double placebo. Le paramètre d'évaluation principal était la variation du score d'évaluation sur l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au début de l'étude. Or ce score a baissé de 15 points avec le placebo, de 23,9 points avec la guanfacine XR et de 18,8 points avec l'atomoxétine. La différence entre chacun ces deux agents et le placebo était significative (Figure 3).

FIGURE 3 | Scores totaux obtenus sur l'échelle d'évaluation du ADHD-RS-IV : variation moyenne enregistrée depuis le début de l'étude (méthode des moindres carrés)



« Si l'atomoxétine a été utilisée, c'était pour fournir des données de référence, et non pas pour être comparée directement à la guanfacine XR, l'étude n'étant

pas conçue à cette fin », a affirmé la chercheuse principale, la D^{re} Amaia Hervás, de l'Unité de santé mentale pour enfants et adolescents, de l'Hôpital universitaire Mútua de Terrassa, de Barcelone, en Espagne. Elle a toutefois ajouté qu'une analyse secondaire prévue au protocole « a fait ressortir une différence significative du score obtenu sur l'échelle d'évaluation du ADHD-RS-IV (ampleur de l'effet : 0,44; $p = 0,001$), signe que la réduction des symptômes était plus prononcée avec la guanfacine XR qu'avec l'atomoxétine ».

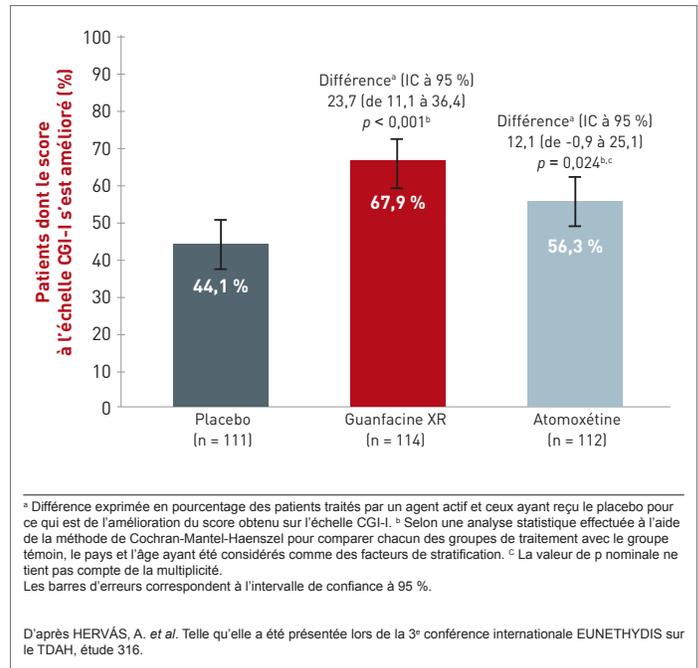
Une fois le recrutement et la répartition aléatoire terminés, tous les sujets ont entrepris une phase d'optimisation de la posologie de 4 semaines pour les enfants (de 6 à 12 ans) et de 7 semaines pour les adolescents (de 13 à 17 ans). La posologie était jugée optimale lorsqu'elle permettait d'obtenir une amélioration minimale de 30 % du score enregistré sur l'échelle d'évaluation du ADHD-RS-IV et un score de 2 (bonne amélioration) ou de 1 (très bonne amélioration) sur l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression - Improvement*), sans provoquer de problèmes d'innocuité ou de tolérabilité. L'augmentation de la dose de guanfacine XR se faisait par paliers de 1 mg espacés d'une semaine jusqu'à concurrence de 4 mg chez les enfants et de 7 mg chez les adolescents. Celle de l'atomoxétine se faisait par paliers de 1,2 mg/kg chez les sujets de moins de 70 kg, mais la dose était portée à 40 mg d'emblée à la deuxième visite chez ceux qui pesait plus de 70 kg et qui ne réagissaient pas favorablement à cet agent. Si nécessaire, la dose pouvait aller jusqu'à 100 mg chez ces enfants.

Les paramètres d'évaluation secondaires

Au terme des 13 semaines de traitement actif, la guanfacine XR et l'atomoxétine se sont également distinguées pour plusieurs paramètres d'évaluation secondaires. Faisait partie de ces paramètres le score global enregistré sur les échelles d'évaluation WFIRS-P et CGI-I (Figure 4). Selon l'échelle WFIRS-P, ces deux agents ont permis d'obtenir des améliorations plus marquées que le placebo au chapitre de l'apprentissage et du comportement à l'école, mais seule la guanfacine XR a permis d'améliorer significativement la vie en famille et le moi psychologique.

La D^{re} Judy van Stralen, coauteure de cette étude, a été invitée à donner son opinion sur ces résultats dans une perspective canadienne. Laissant entendre que ces données confirment que la guanfacine XR peut être utilisée comme traitement d'appoint ou comme

FIGURE 4 | Résumé des résultats obtenus sur l'échelle CGI-I : Paramètres d'évaluation secondaires



solution de rechange dans les cas où les agents psychostimulants employés en monothérapie ne produisent pas des résultats satisfaisants sur le plan médical, la D^{re} van Stralen a également affirmé que ces données concordent avec ses propres observations : « Selon mon expérience clinique, la guanfacine XR s'est révélée un excellent choix pour certains patients, car elle leur a permis de fonctionner beaucoup mieux ».

Conclusion

Une série d'études nous a fourni de nouvelles données objectives sur le rôle de la guanfacine XR et de l'atomoxétine dans le traitement du TDAH. Si les agents psychostimulants, les médicaments utilisés en première intention, sont efficaces chez la plupart des patients, il n'en demeure pas moins qu'un nombre élevé et sans cesse croissant de données tirées d'études menées à double insu montrent que les agents tels que la guanfacine XR et l'atomoxétine exercent eux aussi des effets thérapeutiques marqués. Les données issues des nouvelles études ont également prouvé que la guanfacine XR est dotée d'une efficacité importante sur le plan clinique aussi bien chez les enfants que chez les adolescents, et viennent enrichir le corpus de données objectives dont nous disposons sur les options thérapeutiques offertes aux patients atteints de TDAH qui n'obtiennent pas un résultat convenable avec les agents utilisés en première intention. ●

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. © 2014. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}