

165^e Congrès annuel de l'American Psychiatric Association (APA)

Peaufiner les objectifs de la maîtrise du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité par des moyens pharmacologiques

Philadelphie - La maîtrise du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) pour les cas où les traitements types échouent ou ne conviennent pas franchira bientôt un nouveau jalon. Lors du congrès annuel de l'APA de 2012, il a en effet été question d'un nouveau traitement et d'un nouveau système de libération destinés à améliorer les résultats dans les cas de maîtrise sous-optimale du TDAH. Ces solutions viennent pallier un grand manque actuellement comblé par l'emploi empirique de médicaments psychoactifs non éprouvés, notamment des antipsychotiques atypiques. Or les risques considérables qu'ils comportent ont stimulé la recherche d'autres solutions. Les tentatives actuelles pour améliorer la maîtrise des cas de TDAH réfractaires aux psychostimulants utilisés en première intention s'orientent vers une façon plus rationnelle d'appréhender le TDAH, un trouble touchant près de 10 % des enfants d'âge scolaire.

Plusieurs rapports soulignant l'efficacité de nouvelles stratégies pour mieux maîtriser le TDAH dans les cas de traitements sous-optimaux ont été présentés lors de la séance où on a fait état des effets indésirables de l'emploi non homologué des antipsychotiques atypiques. Utilisés de plus en plus malgré le peu de données confirmant leur efficacité, certains antipsychotiques atypiques provoquent des effets indésirables généraux qui ont des conséquences à long terme sur la santé telles qu'une altération de la biotransformation du glucose. Selon une des études présentées lors du congrès de l'APA de cette année, l'incidence des soins administrés en urgence et des hospitalisations est plus élevée chez les enfants atteints du TDAH qui ont été exposés aux antipsychotiques atypiques que chez ceux qui ne l'ont pas été.

« Les visites à l'Urgence étaient plus de 30 % plus fréquentes [23,8 % vs 18,5 %; rapport de cotes [odds ratio] : 1,37; $p < 0,001$] et les hospitalisations, deux fois plus [4,5 % vs 1,8 %; rapport de cotes : 2,54; $p < 0,001$ », a affirmé l'auteur principal de cette étude, le Dr Stephen R. Pliszka, du Centre des sciences de la santé de l'Université du Texas, à San Antonio.

Lors de cette étude, des patients de 6 à 12 ans atteints du TDAH ayant reçu au moins une ordonnance pour un stimulant ont été répertoriés dans une grande base de données de réclamations. Ceux dont le diagnostic principal n'était pas le TDAH ont été écartés. L'examen de deux cohortes appariées de 1857 patients chacune a révélé que le grand écart entre les patients traités par des antipsychotiques atypiques et ceux qui n'en prenaient pas pour ce qui est des visites à l'Urgence et les hospitalisations était surtout frappant dans les cas de troubles de l'humeur, celles-ci étant 8,64 fois plus fréquentes ($p < 0,001$). Une autre étude menée par le Dr Pliszka chez des adolescents de 13 à 17 ans a donné des résultats similaires.

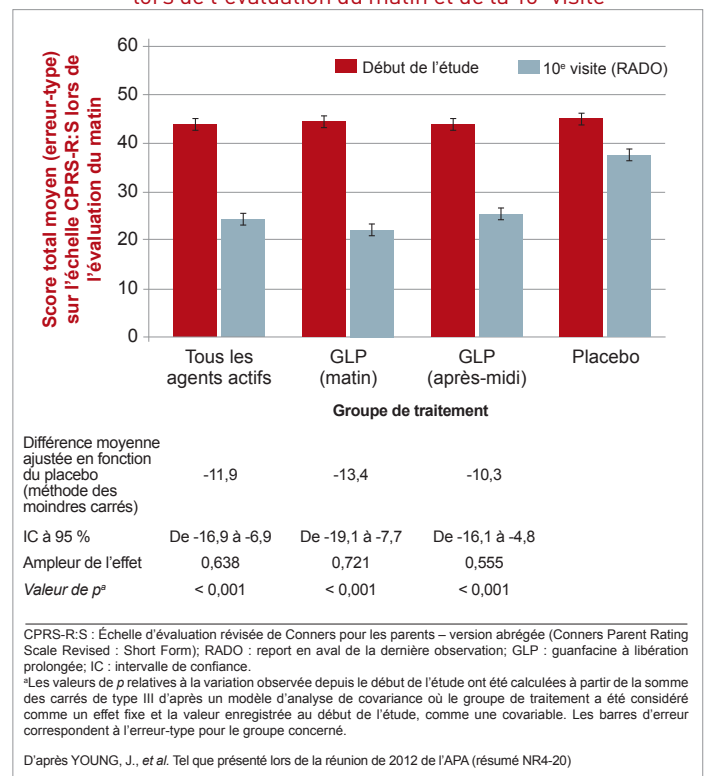
D'autres stratégies destinées aux patients dont le traitement est sous-optimal font leur apparition, notamment une préparation de guanfacine à libération prolongée, dont l'emploi en monothérapie et comme traitement adjuvant chez les enfants atteints du TDAH a été homologué par la FDA des États-Unis. Elle est à l'essai chez des enfants réagissant de façon insatisfaisante aux psychostimulants de première intention. Les avantages d'agents qui, comme celui-ci, sont appuyés par des données confirmant leur efficacité et leur innocuité, et qui sont officiellement indiqués sont considérables.

Les résultats d'une étude de Phase III multicentrique menée à double insu et contrôlée par placebo sur l'emploi

de la guanfacine, un agoniste sélectif des récepteurs α_2 -adrénergiques, chez 461 patients ayant partiellement, mais insuffisamment, répondu à des psychostimulants de première intention ont été publiés plus tôt cette année (WILENS, *et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 51, no 1, 2012, p. 74-85). Après répartition aléatoire, ils ont reçu une dose de guanfacine ou un placebo, le matin ou le soir, et ont tous continué à prendre le psychostimulant qui leur avait été prescrit au départ. L'échelle d'évaluation du TDAH (ADHD-RS-IV) et l'échelle *Clinical Global Impression* (CGI) ont servi à comparer l'efficacité relative des traitements; l'innocuité a aussi été suivie de près.

Administrées le matin ou le soir, les associations guanfacine-psychostimulant ont entraîné des améliorations significativement plus marquées sur l'échelle ADHD-RS-IV ($p=0,002$; $p < 0,001$) que l'association placebo-psychostimulant.

FIGURE 1 | Scores totaux moyens obtenus sur l'échelle CPRS-R:S lors de l'évaluation du matin et de la 10^e visite

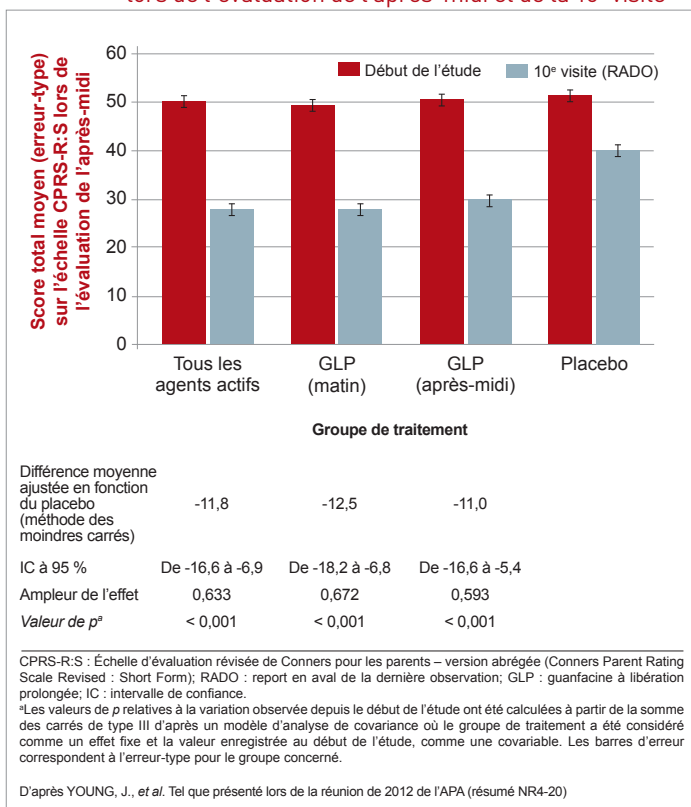


Elles ont également entraîné des améliorations significatives des scores CGI, y compris sur l'échelle *CGI/Improvement* (CGI-I), mais la différence était encore plus significative avec l'association prise le soir ($p = 0,003$) qu'avec celle du matin ($p = 0,024$). La tolérabilité de l'association guanfacine-psychostimulant était la même que celle d'un placebo utilisé seul.

Ces nouvelles données viennent confirmer l'efficacité de la guanfacine utilisée en monothérapie dans le traitement du TDAH et expliquent comment son mode d'action unique lui permet de servir d'adjuvant aux psychostimulants ou de carrément les remplacer. Une étude multicentrique de Phase IIIb a été menée à double insu et avec répartition aléatoire de 333 enfants de 6 à 12 ans atteints de TDAH qui ont pris de la guanfacine à libération prolongée soit le matin soit le soir, ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal était le résultat obtenu à l'échelle ADHD-RS-IV.

« Lors de l'évaluation finale à la 8^e semaine de traitement, la variation des scores obtenus sur l'échelle ADHD-RS-IV comparativement au début de l'étude par les sujets ayant pris le médicament actif était significativement plus favorable que celle enregistrée avec le placebo, l'ampleur de l'effet étant significatif [$p < 0,001$], a déclaré le Dr Thomas Rugino, Hôpital pour enfants de Toms River, au New Jersey. L'amélioration était palpable pour un large éventail de

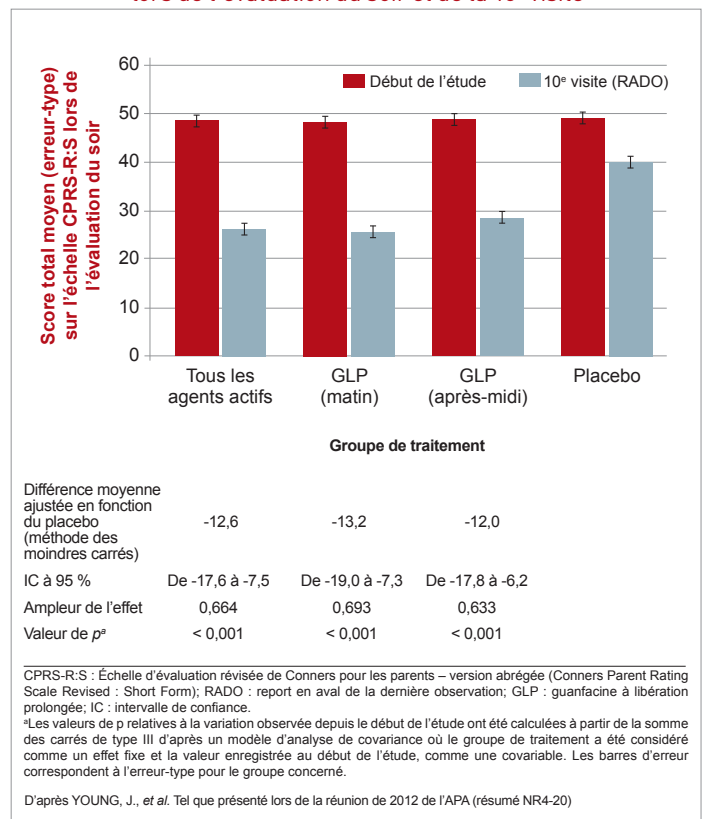
FIGURE 2 | Scores totaux moyens obtenus sur l'échelle CPRS-R:S lors de l'évaluation de l'après-midi et de la 10^e visite



symptômes liés au TDAH et vient étayer les observations rapportées précédemment et faisant état des bienfaits de la guanfacine dans le traitement des symptômes de cette affection mesurés sur l'échelle ADHD-RS-IV. »

Une sous-étude ayant servi à évaluer la maîtrise des symptômes du TDAH selon que la guanfacine est administrée le matin, l'après-midi ou le soir d'une part ou selon qu'elle est administrée le matin ou le soir d'autre part a permis de constater que les réductions étaient remarquablement similaires. Les réductions observées dans les groupes du matin et du soir étaient significativement plus marquées que celles obtenues avec le placebo, mais comparables entre elles prises individuellement ou collectivement (Figures 1, 2 et 3).

FIGURE 3 | Scores totaux moyens obtenus sur l'échelle CPRS-R:S lors de l'évaluation du soir et de la 10^e visite



Conclusion

Il devient urgent de trouver des solutions de rechange ou des adjuvants efficaces aux psychostimulants de première intention. Si les préparations à plus longue durée d'action constituent l'une des avenues pressenties pour améliorer l'efficacité des traitements, la création d'un nouvel agent doté d'un mode d'action différent est une autre possibilité à explorer pour remplacer ou bonifier le traitement du TDAH dans les cas où les résultats obtenus avec les agents actuellement homologués sont insatisfaisants. ●

Le timbre cutané de méthylphénidate a été homologué par la Food and Drug Administration des États-Unis.

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. © 2012. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}