

Avancées dans le traitement du TDAH

par Jacques R. Leroux, M.D., CSPQ, Atilla Turgay, M.D., FRCPC et Declan Quinn, MB, ChB, FRCPC

De nombreux médecins voient des patients pédiatriques dont le TDAH justifie le recours à la pharmacothérapie pour des résultats optimum. Au moment de choisir un plan de traitement approprié, il faut tenir compte de nombreux facteurs propres à chaque patient. La présente synthèse portera principalement sur trois de ces facteurs : les objectifs du traitement, la pharmacothérapie au moyen des promédicaments pour le TDAH et l'interprétation des données d'études cliniques.

Jacques R. Leroux, M.D., CSPQ

Pédiatre

Clinique des troubles de l'attention

Hôpital Rivière-des-Prairies

Montréal, Québec

Atilla Turgay, M.D., FRCPC

Professeur, Faculté de médecine

Université de Toronto

Directeur, *Toronto ADHD Clinic*

Toronto, Ontario

Declan Quinn, MB, ChB, FRCPC

Psychiatre pour enfant et adolescent

College of Medicine,

Université de la Saskatchewan

Saskatoon, Saskatchewan

Redéfinir les objectifs thérapeutiques dans le TDAH par Jacques R. Leroux, M.D., CSPQ

Bien que la reconnaissance et la prise en charge du trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) aient significativement évolué au cours de la dernière décennie, il reste encore beaucoup de travail à faire pour aider plus efficacement les enfants qui en sont atteints.

Les cliniciens, les parents, les enseignants et les enfants eux-mêmes disposent d'une foule de ressources pour mieux composer avec le TDAH. Le groupe CADDRA (pour *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance*), par exemple, propose des outils adaptés à chacun de ces groupes concernés par la question¹. Ces ressources abordent par exemple de façon très approfondie le diagnostic du TDAH et décrivent également les nombreuses options thérapeutiques offertes.

Quels sont les objectifs du traitement? Étant donné que le tableau clinique peut différer nettement d'un enfant à l'autre, le groupe CADDRA et d'autres sources compétentes s'abstiennent de dresser une liste spécifique d'objectifs thérapeutiques.

Pour bien des enfants, ce sont les difficultés scolaires qui mettent les intervenants sur la piste du TDAH. Étant donné que le rendement scolaire est un des paramètres les plus faciles à suivre, il devient souvent en quelque sorte un indicateur de la réussite ou de l'échec du traitement. En effet, chez beaucoup d'enfants qui prennent des médicaments pour le TDAH, les médecins peuvent adapter les schémas posologiques de façon à ce que l'action des médicaments soit optimale principalement lorsqu'ils sont à l'école.

En plus de cet important paramètre du rendement scolaire toutefois, il faut également tenir compte de la qualité de vie de l'enfant et de son bien-être global. Bien que l'école soit une composante importante de la vie de l'enfant, elle est loin d'en être la seule. Les enfants et les adolescents ont en effet énormément besoin de s'amuser et de profiter de la vie aussi à l'extérieur de l'école. Les enfants qui ont de la difficulté à rester attentifs et à se concentrer sur leurs matières scolaires risquent également d'avoir de la difficulté dans leurs relations interpersonnelles (p. ex., interactions avec la famille et les amis) et lors de leurs activités parascolaires (p. ex., leçons de musique, de natation, hockey, etc.)², ce qui nuit à leur qualité de vie.

Un des principaux objectifs du traitement du TDAH doit donc être une amélioration de tous les aspects de la vie de l'enfant, c'est-à-dire, qu'il obtienne de bons résultats à l'école, qu'il ait des rapports interpersonnels sains avec les membres de sa famille et qu'il s'entende bien avec ses amis et les membres de ses groupes d'activités parascolaires (p. ex., équipes sportives, groupes sociaux). Tout échec dans l'une ou l'autre de ces sphères devrait être considéré comme un échec global.

Les recommandations du groupe CADDRA soulignent l'importance du rendement de l'enfant à l'extérieur du contexte scolaire, en précisant que : « les parents ont également besoin d'aider l'enfant à développer des comportements sociaux appropriés avec ses compagnons et avec les adultes à l'extérieur de l'école, tant sur une base individuelle qu'en petits groupes »¹. Les parents font partie intégrante de l'équipe de soins et peuvent contribuer à certaines améliorations à l'extérieur de l'école à la condition de recevoir une formation appropriée sur la gestion des crises et la résolution des problèmes³.

Indications de la pharmacothérapie. En raison des effets secondaires, certaines familles demanderont des congés thérapeutiques – les recommandations du groupe CADDRA stipulent cependant qu'une administration continue du médicament est avantageuse en ce sens qu'elle facilite l'atténuation des effets secondaires plus rapidement¹. D'autres demanderont des congés thérapeutiques parce qu'ils sentent qu'ils peuvent faire face au trouble de leur enfant. Une médication continue permet à l'enfant de se comporter de manière plus cohérente dans tous les aspects de sa vie. De cette façon, il devient capable d'affronter son TDAH.

Le groupe CADDRA recommande en outre l'administration d'agents à longue action en traitement pharmacologique de première intention pour le TDAH. Ces agents sont conçus pour minimiser les fluctuations (c.-à-d., réduction de la variabilité de l'effet chez un même patient) et pour fournir des taux de médicaments constants et continus. Les médecins qui prescrivent des agents à longue action peuvent aussi s'attendre à une fluctuation moindre de la réponse d'un patient à l'autre (c.-à-d., réduction de la variabilité de l'effet entre les patients) étant donné que le taux de médicament reste plus constant pendant tout l'intervalle posologique. Il faut noter toutefois que même avec les préparations à action prolongée actuelles, de nombreux médecins continuent de constater une variabilité chez les patients et d'un patient à l'autre pour ce qui est de l'efficacité et de la durée de l'effet. Pour corriger la situation, on individualisera les stratégies posologiques. Par exemple, si le contrôle semble inadéquat vers la fin de l'intervalle posologique, on peut choisir d'ajouter un agent à action brève vers la fin de l'intervalle. Par ailleurs, on peut aussi envisager une seconde dose d'agent à longue action

quatre à cinq heures après la dose quotidienne initiale ou encore retarder la dose du matin pour que l'effet se prolonge plus tard dans la journée.

Lorsqu'ils doivent recommander un agent aux parents, les médecins doivent respecter les principes de la médecine fondée sur des preuves et choisir des médicaments dont l'efficacité a été prouvée dans le cadre d'études cliniques.

L'importance de la surveillance. Certains trouvent difficile d'évaluer la réussite du traitement pour le TDAH. C'est pourquoi il est si important d'exercer un suivi régulier. Le groupe CADDRA recommande aux médecins d'établir un calendrier de suivi régulier avec les patients et les parents et de procéder en outre à des évaluations au départ au moyen d'outils standardisés qui pourront être répétés tout au long du suivi¹. Les outils offerts à cette fin par le groupe CADDRA incluent des échelles d'évaluation qui doivent être complétées par les parents et les enseignants de l'enfant : T-CAPS (*Turgay Child and Adolescent Psychopathology Screener*), *Weiss Symptom Record* et SNAP-IV (développée par Swanson et coll.). Le groupe CADDRA recommande de procéder à ces évaluations de suivi aussi souvent qu'une fois par semaine¹.

Conclusion

L'objectif ultime du traitement du TDAH consiste à assurer le bien-être global de l'enfant, ce qui inclut tous les aspects de sa vie. Les médecins et les parents doivent viser le plein épanouissement de l'enfant, qui ne sera atteint que si ce dernier fait l'expérience de la réussite en classe et à l'extérieur de la classe.

Pharmacothérapie pour le TDAH : L'utilité des promédicaments

par Atilla Turgay, M.D., FRCPC

Pour la plupart des problèmes de santé traités au moyen de médicaments, on peut choisir entre différentes options thérapeutiques. Le TDAH ne fait pas exception à la règle. Parmi les facteurs dont il faut tenir compte lorsqu'on recommande un agent en particulier pour le TDAH, mentionnons : longue durée d'action versus courte durée d'action (NOTER : les lignes directrices du groupe CADDRA recommandent le recours à un agent à longue durée d'action en première intention) et stimulant versus non stimulant.

Une autre caractéristique qui distingue les agents est leur action intrinsèque, dès qu'ils sont pris, ou leur rôle en tant que promédicaments. Parmi les stimulants à longue durée d'action utilisés pour traiter le TDAH, la plupart des agents sont des molécules actives. Un nouveau promédicament stimulant à longue durée d'action, la lisdexamfétamine (LDX), est la seule exception. La LDX n'est pas encore offerte au Canada.

Les molécules actives n'ont pas besoin d'être métabolisées dans l'organisme pour exercer leurs effets thérapeutiques. Elles sont ingérées sous forme de molécules actives converties par la suite en métabolites inactifs⁴. Pour leur part, les promédicaments sont des dérivés temporairement inactifs d'une molécule active qui doivent être convertis dans l'organisme pour agir⁴.

Justification de la mise au point des promédicaments

Plusieurs raisons justifient la mise au point des promédicaments. Comparativement à la molécule mère, les promédicaments peuvent comporter des avantages sur le plan de la solubilité, de l'absorption, de la stabilité chimique (p. ex., protection contre le pH gastrique ou le transit gastro-intestinal) ou durée d'action. Les promédicaments peuvent donc être conçus pour combler certaines lacunes des molécules mères⁴.

Outre la LDX, de nombreux exemples de promédicaments sont utilisés dans d'autres domaines thérapeutiques, qu'on pense, par exemple à l'inhibiteur de la pompe à protons oméprazole, à l'antibiotique céfuroxime axétil, à l'antiviral valacyclovir, à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) énalapril et à l'agent hypolipidémiant simvastatine. Chacun de ces promédicaments a une feuille de route bien établie au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité. On donne ci-dessous, un aperçu des différences entre certains promédicaments et leurs molécules mères.

Oméprazole. L'antiacide oméprazole n'a pas été spécifiquement conçu sous forme de promédicament, mais la découverte subséquente de son efficacité dans cette indication a permis de conclure que ce n'est pas l'oméprazole lui-même, mais bien l'un de ses métabolites qui inhibe activement les pompes à protons des cellules de la paroi gastrique. Sa préparation sous forme de promédicament est toutefois un élément essentiel de son mode d'action. L'oméprazole sous forme de molécule inactive pénètre facilement vers son site d'action où il est converti en sa molécule active. Le métabolite lui-même ne pourrait pas atteindre la destination visée s'il était ingéré directement.

Céfuroxime axétil. Ce promédicament a été développé pour surmonter l'obstacle que constituait la piètre absorption orale de la molécule mère, le céfuroxime, qui est un puissant antibiotique de la famille des céphalosporines administré uniquement par injection intramusculaire ou intraveineuse.

En raison de sa structure chimique, la molécule mère aurait difficilement franchi la muqueuse intestinale. La reconfiguration chimique du céfuroxime axétil en un promédicament a rendu possible son absorption intestinale. La molécule orale sert à traiter les infections des voies respiratoires, des voies urinaires et de la peau.

Lisdexamfétamine. La composition chimique de cet agent repose sur le stimulant d-amfétamine lié à la L-lysine, un acide aminé essentiel⁵. La LDX en tant que molécule inactive a été conçue comme promédicament pour que la d-amfétamine soit libérée de manière contrôlée, car la composante acide aminé de la molécule se trouve éliminée dans les voies digestives et/ou la circulation sanguine⁵. On obtient concrètement un agent à libération prolongée. La différence entre la LDX et d'autres stimulants à longue durée d'action réside dans le fait qu'avec la LDX, la molécule elle-même est intrinsèquement à longue durée d'action, tandis que les autres préparations sont intrinsèquement à courte durée d'action, mais ont été mécaniquement reconfigurées pour libérer le médicament de façon soutenue⁵. Le principal avantage d'un stimulant à longue durée d'action est une variabilité minimale de l'efficacité et de la durée d'action chez les patients et d'un patient à l'autre. Un autre avantage de l'action prolongée est le risque moindre d'abus (les stimulants à libération immédiate occasionnent un « *high* » immédiat lorsqu'ils sont reniflés)⁶. Les caractéristiques pharmacocinétiques de la LDX contribuent à réduire le risque d'abus⁵. Il arrive que des parents s'inquiètent du risque d'un tel emploi du produit à mauvais escient. C'est pourquoi, lors des séances de consultation, il faut les renseigner sur les différences entre les médicaments à action brève et à longue durée d'action quand des stimulants sont prescrits.

Conclusion

Les promédicaments sont des outils pharmacologiques utiles qui permettent de combler certaines lacunes et/ou de contourner les inconvénients des molécules mères (amélioration de l'absorption, augmentation de la puissance, prolongation de la durée d'action). Comme on l'a dit précédemment, différents domaines thérapeutiques bénéficient des bienfaits cliniques des promédicaments (p. ex., oméprazole, énalapril). Le promédicament LDX pourrait également se révéler être un ajout précieux à l'arsenal thérapeutique destiné au traitement du TDAH.

L'interprétation des données d'études cliniques : La notion d'ampleur de l'effet

par Declan Quinn, MB, ChB, FRCPC

L'ampleur de l'effet est un paramètre très utile dans l'analyse des données tirées d'essais cliniques sur lesquelles se fondent les décisions thérapeutiques. En comprenant la portée de l'ampleur de l'effet, on peut plus rapidement déterminer si les différences observées entre les groupes d'une étude sont des différences qui comptent.

Tableau 1
Calcul de l'ampleur de l'effet

$$\text{Ampleur de l'effet} = \frac{\text{Moyenne du groupe 1} - \text{Moyenne du groupe 2}}{\text{Écart-type}}$$

L'ampleur de l'effet se calcule en divisant la différence entre les résultats moyens enregistrés dans chaque groupe par l'écart-type (Tableau 1).

Le principal avantage de l'ampleur de l'effet, comme paramètre, est qu'en incluant l'écart-type dans l'équation, elle va au-delà de la valeur moyenne utilisée pour vérifier l'étendue de l'ensemble des valeurs. Pour l'interprétation des données, cela signifie que plus l'ampleur de l'effet est considérable, moins il y a de recouvrement entre les résultats des groupes et plus la différence entre les groupes devient pertinente.

On peut qualifier l'ampleur de l'effet de petite, moyenne ou grande. Bien que ces qualificatifs soient quelque peu arbitraires, « petite » s'appliquerait à une ampleur de l'effet allant de 0,2 à 0,3, 0,5 pourrait être considéré une ampleur « moyenne » et 0,8, une « grande » ampleur.

L'ampleur de l'effet est utile lorsqu'on essaie de comparer entre eux les résultats de différentes études cliniques. Son utilité à cet égard est attestée par le fait qu'elle est couramment utilisée à cette fin par les auteurs de méta-analyses systématiques^{7,9}. L'ampleur de l'effet est aussi un paramètre utile pour comparer différentes interventions pour une même condition. À ce titre, elle peut servir d'outil décisionnel pratique lorsqu'on doit choisir entre deux interventions (ou plus) pour soigner un patient, même si les deux interventions n'ont pas été comparées dans le cadre d'une étude clinique de comparaison directe randomisée, avec témoins sous placebo.

Ampleur de l'effet des agents utilisés pour traiter le TDAH

Pour les médecins qui soignent le TDAH, il est crucial de comprendre la notion d'ampleur de l'effet compte tenu qu'on l'utilise couramment dans la littérature, tant

Tableau 2
Ampleur de l'effet des différentes classes d'agents anti-TDAH

Médicament	Maladie	Ampleur de l'effet
Promédicaments stimulants	TDAH	1,21
Stimulants à longue durée d'action	TDAH	0,95
Non stimulants	TDAH	0,62
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine	TOC/Dépression	0,50
Antipsychotiques atypiques	Schizophrénie	0,25

en psychiatrie qu'en pédagogie, deux domaines intimement liés au TDAH.

Une analyse de l'ampleur de l'effet des médicaments utilisés pour le TDAH figure au Tableau 2¹⁰. On note que ce sont les promédicaments stimulants qui présentent l'ampleur de l'effet la plus grande (la plus favorable).

À des fins comparatives, le tableau montre aussi l'ampleur de l'effet d'autres agents psychotropes couramment utilisés pour traiter d'autres maladies (p. ex., les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine pour la dépression ou les antipsychotiques atypiques pour la schizophrénie). Noter que l'ampleur de l'effet de chacun des traitements pour le TDAH est plus grande que l'ampleur de l'effet des agents utilisés pour ces autres maladies.

Conclusion

À mesure que ce domaine continue d'évoluer et que de nouvelles interventions se font jour, les chercheurs et les commentateurs utiliseront le calcul de l'ampleur de l'effet pour comparer l'utilité de diverses interventions pour tous les paramètres pertinents dans la prise en charge du TDAH (p. ex., rendement scolaire, comportement à la maison, activités parascolaires; voir la section précédente pour la nouvelle définition des objectifs thérapeutiques).

Références :

1. *Lignes directrices canadiennes pour le TDAH 2007/2008*. Consulté en ligne, à l'adresse www.caddra.ca, avril 2009.
2. Brown TE. *Attention Deficit Disorder: The Unfocused Mind in Children and Adults*. New Haven, Yale University Press, 2005, p. 256.
3. Barkley RA. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. 3^e édition. New York, Guilford Publications, 2005, p. 504.
4. Han HK, Amidon GL. Targeted prodrug design to optimize drug delivery. *AAPS Pharm-Sci* 2000; 2(1):E6.
5. Blick SK, Keating GM. Lisdexamfetamine. *Paediatr Drugs* 2007; 9(2):129-35.
6. Bright GM. Abuse of medications employed for the treatment of ADHD: results from a large-scale community survey. *Medscape J Med* 2008; 10(5):111.
7. Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, et coll. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2008; 28(5):783-800.
8. Fabiano GA, Pelham WE Jr, Coles EK, et coll. A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 2009; 29(2):129-40.
9. Miller S, Wampold B, Varhely K. Direct comparisons of treatment modalities for youth disorders: a meta-analysis. *Psychother Res* 2008; 18(1):5-14.
10. Faraone SV. Understanding the effect size of ADHD medications: implications for clinical care. *Medscape Psychiatry & Mental Health* 2003; 8(2). Consulté en ligne, à l'adresse : <http://www.medscape.com/viewarticle/461543>, avril 2009.