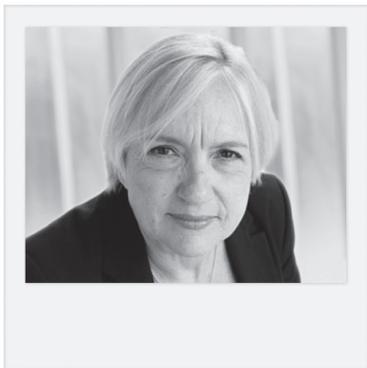


Perspectives dans le traitement médicamenteux des TDAH

RÉSUMÉ : Alors que le TDAH (Trouble déficit de l'attention/Hyperactivité) est certainement le trouble pédopsychiatrique le plus étudié dans le monde, les médicaments indiqués pour le traiter restent étonnamment les mêmes depuis des décennies. Au premier rang de ces traitements, et le seul autorisé en France (à partir de 6 ans), est le méthylphénidate. Il en existe quatre formes galéniques, dont le choix de prescription repose sur l'appréciation clinique et non sur des données scientifiques comparatives.

Non autorisée en France, les amphétamines sont la plus ancienne prescription efficace. Dans le domaine des molécules non psychostimulantes, la clonidine et la guanfacine ont été montrées supérieures au placebo, mais avec de nécessaires précautions d'emploi dans le domaine cardiovasculaire. Enfin, l'atomoxétine pourrait être une alternative intéressante en cas de contre-indication aux psychostimulants.



→ M.-F. LE HEUZEY
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

Depuis 2013, la 5^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [DSM]) [1] propose les mêmes critères diagnostiques pour définir le TDAH à tous les âges de la vie, âge adulte compris. Le sujet souffre de difficultés précoces et durables dans trois domaines : l'attention, l'impulsivité et l'hyperactivité. Ces manifestations sont inappropriées dans leur intensité, compte tenu de l'âge et du niveau de développement, et surviennent dans différentes situations qui nécessitent de l'attention, un contrôle de l'impulsivité et une restriction des mouvements.

On distingue plusieurs degrés de sévérité du trouble : léger, moyen et sévère. La distinction en trois sous-types, isolés dans les versions précédentes du DSM – c'est-à-dire forme mixte, forme à hyperactivité/impulsivité prédominante et forme à inattention prédomi-

nante – n'est plus mise en exergue du fait d'une instabilité de ces formes avec le temps et le développement. En effet, chez l'enfant, la forme mixte est la plus fréquente, mais il y a une répartition équivalente entre les trois formes chez l'adolescent.

En France, la Haute Autorité de Santé a publié, en 2014 [2], une recommandation de bonne pratique actant la reconnaissance de ce trouble et décrivant la conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un TDAH.

Le diagnostic est clinique, reposant sur l'analyse de l'histoire des troubles, l'évaluation sémiologique et de l'environnement familial.

Les comorbidités, très fréquentes, doivent être recherchées avec soin avant toute prescription afin de ne pas confondre effets indésirables des médi-

REVUES GÉNÉRALES

Psychiatrie

POINTS FORTS

- ➔ Le seul médicament commercialisé en France dans l'indication TDAH est le méthylphénidate, à partir de 6 ans.
- ➔ Il n'y a pas d'étude montrant la supériorité de l'une ou l'autre forme galénique.
- ➔ Avant 6 ans, seules les mesures non pharmacologiques sont indiquées.

caments et comorbidités (en particulier troubles du sommeil, troubles anxieux et dépressifs).

Parmi les notions nouvelles, il faut aussi retenir la possible association chez un même patient d'un TDAH et d'un TSA (Troubles du spectre autistique) (30 à 80 % des patients TSA auraient les critères du TDAH, et chez 20 à 50 % des TDAH on trouverait les critères du TSA), ce qui complexifie l'expression sémiologique.

Les traitements médicamenteux qui existent en France actuellement

D'emblée, il faut insister sur la nécessité de mettre en place une approche thérapeutique multimodale impliquant l'enfant, ses parents et le milieu scolaire, associant au minimum une approche psychoéducative, des aménagements scolaires, voire des rééducations et/ou remédiations, et au sein de laquelle le traitement médicamenteux pourra s'insérer [3].

Le méthylphénidate est le seul médicament en France indiqué dans le TDAH, chez l'enfant de plus de 6 ans, sans limite supérieure d'âge. C'est un psychostimulant dont l'efficacité sur les symptômes de déficit attentionnel, d'hyperactivité et d'impulsivité a été mise en évidence chez les enfants de 7 à 12 ans, sans différence entre les sexes. Les effets spécifiques du

méthylphénidate, documentés chez les répondeurs, sont observés dans les trois domaines : moteurs, sociaux et cognitifs.

L'efficacité clinique n'est pas corrélée aux taux plasmatiques, très variables d'un enfant à l'autre pour une même dose et donc sans intérêt. En cas de comorbidité, des données récentes montrent que non seulement il n'y a pas aggravation mais qu'il y a amélioration des symptômes associés tels que troubles anxieux et irritabilité [4].

La prescription et la délivrance en France ont été très précisément limitées par l'AMM (Autorisation de mise sur le marché). La prescription initiale est hospitalière, réservée aux seuls services spécialisés de psychiatrie, neurologie et pédiatrie. Cette prescription doit être effectuée sur une ordonnance sécurisée, car le méthylphénidate figure dans le groupe des stupéfiants ; elle a une validité de 1 an. Dans la période intermédiaire entre deux prescriptions hospitalières, les renouvellements, tous les 28 jours, peuvent être effectués par tout docteur en médecine. La délivrance se fait en pharmacie d'officine (le nom de la pharmacie doit être mentionnée sur les ordonnances) sur présentation de la prescription hospitalière, ou sur présentation de la prescription du médecin traitant, accompagnée de la prescription hospitalière datant de moins de 1 an.

La prescription de méthylphénidate doit être rigoureuse, mais aussi s'adapt

ter aux conditions de vie familiale et sociale de l'enfant.

Lorsqu'on décide d'instaurer un traitement par le méthylphénidate, il faut, pour en apprécier l'efficacité, choisir les cibles paraissant les plus significatives pour chaque enfant et étudier leur évolution. Le traitement, quand il est efficace, révèle cette efficacité rapidement. Mais il faut se donner quelques semaines de traitement à doses optimales avant de déclarer le traitement inefficace. La durée du traitement ne peut être annoncée au départ.

Nous disposons de plusieurs formes galéniques de méthylphénidate :

>>> La forme à libération immédiate (LI) (Ritaline 10 mg ou Ritaline LI) dont la concentration sérique maximale est atteinte en 1 à 2 heures, et diminue de moitié 2 heures plus tard. Ses effets cliniques sont maximaux au pic de concentration, puis diminuent progressivement. Le délai d'action est de 20 à 60 minutes, et la durée de l'effet thérapeutique est de 3 à 6 heures après une prise unique. L'administration du traitement est établie de façon progressive, avec une posologie d'un demi-comprimé matin et midi. Les doses sont augmentées progressivement jusqu'à atteindre une posologie comprise entre 0,5 et 1,5 mg/kg/j, sans dépasser 60 mg/j. Outre les prises du matin et du midi, une troisième prise est recommandée à la sortie de l'école pour accomplir les activités du soir, sans que cette ultime prise dépasse 17 heures.

>>> Les formes de plus longue durée d'action sont :

– La Ritaline LP est d'une durée d'action de 8 heures. Elle mime la double prise à 4 heures d'intervalle de la Ritaline LI avec des fluctuations journalières des concentrations plasmatiques moindres. Elle se prescrit après l'optimisation de la posologie de

méthylphénidate à libération immédiate. Il existe quatre posologies : Ritaline LP 10, 20, 30 et 40 mg.

– Le Quasym LP, en gélule à libération modifiée, libère de façon immédiate une dose de 30 % et 70 % de manière prolongée. Il a une durée totale d'action d'environ 8 heures. Les gélules sont dosées à 10, 20 et 30 mg. Il peut être prescrit en première intention.

– Le Medikinet, en gélule à libération modifiée, existe en cinq dosages : 5, 10, 20, 30 et 40 mg. Il est constitué d'un composant à libération immédiate (50 % de la dose) et d'un composant à libération modifiée (50 %), avec une durée totale de 8 heures. Il peut être prescrit en première intention.

– Le Concerta (méthylphénidate OROS [*Osmotic-controlled release oral delivery system*]) [5] a une durée d'action de 12 heures, et il a été conçu pour générer un profil cinétique ascendant avec une prise quotidienne unique. Le Concerta peut être prescrit en première intention. Il existe trois posologies : 18, 36 et 54 mg.

Aucune étude comparative ne permet de définir une supériorité de l'une ou l'autre forme galénique. Le choix se fait cliniquement.

1. Les contre-indications au méthylphénidate

Elles comprennent : hypersensibilité au méthylphénidate, manifestations d'angoisse, manifestations psychotiques, affections cardiovasculaires sévères, hyperthyroïdie, glaucome, grossesse, allaitement ou jeune fille en âge de procréer, traitement par IMAO (Inhibiteurs de monoamine oxydase) non sélectifs, antécédents personnels ou familiaux d'abus de substances, antécédents personnels et/ou familiaux de tics moteurs et maladie de Gilles de la Tourette, enfants de moins de 6 ans. Certaines contre-indications, comme les tics et les abus de substances, sont controversées et ne sont pas reconnues au niveau international.

La suspension du traitement pendant les week-ends n'est plus recommandée. La pratique de vacances thérapeutiques paraît intéressante : 25 à 70 % des familles les pratiquent, et elles sont utiles pour améliorer l'appétit, le sommeil, et pour réévaluer l'intérêt de la prescription

2. La population particulière des adolescents

Le méthylphénidate montre, sur les symptômes cognitifs et comportementaux de l'adolescent, une efficacité comparable à celle observée chez les enfants d'âge scolaire. En pratique, les patients répondeurs durant l'enfance peuvent poursuivre le même traitement à la puberté et au-delà s'ils ont conservé des symptômes gênants de TDAH. Les adolescents nouvellement diagnostiqués peuvent aussi bénéficier du traitement. À cette période de la vie, les difficultés d'observance sont plus importantes, et il existe une augmentation de la prévalence de la dysphorie. Le risque de mésusage nécessite une surveillance particulière, et fait conseiller (à défaut de molécules non psychostimulantes, non disponibles en France) la prescription de méthylphénidate OROS.

On doit également être vigilant dans la population adolescente, au risque d'utilisation "non médicale" du méthylphénidate : certains adolescents non TDAH recherchent des prescriptions pour un usage de type dopage en période d'examen [6].

3. Tolérance

Globalement, le méthylphénidate est bien toléré et les effets indésirables peu importants. Les effets les plus fréquents sont des troubles d'endormissement qui se produisent surtout en début de traitement. La diminution de la dose et la non-prescription du méthylphénidate après 17 heures permettent de contrôler sans difficulté ces phéno-

mènes. La prescription de mélatonine peut aider à l'endormissement. D'autres troubles peuvent être constatés en début de traitement tels que la diminution de l'appétit avec ou sans perte de poids, des douleurs abdominales, parfois nausées et sécheresse de la bouche. Ces troubles sont généralement transitoires et bénins et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Les autres effets indésirables sont moins fréquents : céphalées, somnolence, vertiges, dyskinésies aiguës occasionnellement, et rarement des difficultés d'accommodation et un flou visuel. Les crises épileptiques sont exceptionnelles, et les études n'ont pas montré de diminution du niveau du seuil épileptogène sous méthylphénidate. Le traitement n'est pas contre-indiqué en cas d'épilepsie si le traitement antiépileptique est équilibré.

De façon exceptionnelle, ont été décrites des psychoses toxiques avec hallucinations. Une dysphorie passagère peut s'observer.

Dans le domaine cardiovasculaire, on a décrit des palpitations, des variations de la tension artérielle (hypertension modérée) et des tachycardies, exceptionnellement des troubles plus graves chez des sujets vulnérables.

Des éruptions cutanées, des prurits urticariens ont été signalés ainsi que quelques cas isolés de purpura thrombopénique ou de dermatites avec érythème polymorphe. De rares cas de leucopénie, thrombopénie et anémie ont été décrits.

Le retentissement sur la croissance est un sujet débattu depuis longtemps. En effet, certains patients traités semblaient présenter un retard temporaire de croissance avec rattrapage en fin d'adolescence. Les dernières études à long terme montrent qu'il n'y a pas de retentissement du traitement sur la taille à l'âge adulte.

REVUES GÉNÉRALES

Psychiatrie

La *Cochrane Revue* avec méta-analyses et analyses séquentielles des essais cliniques randomisés [7] confirme que le méthylphénidate améliore les symptômes de TDAH observés par les professeurs et le comportement général, ainsi que la qualité de vie rapportée par les parents. Cette revue confirme l'existence d'effets indésirables bénins (diminution de l'appétit et difficultés de sommeil), mais l'absence d'une majoration de risque d'effets indésirables graves.

Relayant une information de l'Agence européenne des médicaments (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products [EMA]), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié des recommandations, avec un document disponible pour les patients depuis juillet 2013 :

>>> Avant traitement : recherche d'anomalies de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque, ou d'antécédents familiaux de ce type et, dans ces cas, demande d'un avis cardiologique et recherche des troubles psychiatriques suivants : dépression, manie, psychose et comportement suicidaire.

>>> Pendant le traitement : contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, surveillance du poids et de la taille et repérage de symptômes psychiatriques.

Les autres traitements non disponibles en France

1. Les autres psychostimulants

Les amphétamines : depuis la prescription de benzédrine par Bradley en 1937 [8], des amphétamines ont été largement prescrites dans le monde, de trois grandes classes : dexamphétamine, lisdexamphétamine, ou associations de sels d'amphétamine. La *Cochrane*

Revue de 2016 [9] confirme l'efficacité des amphétamines, sans pouvoir montrer la supériorité d'une forme par rapport à une autre, et sans différence entre courte et longue durée d'action. On considère que les amphétamines engendrent davantage d'effets indésirables que le méthylphénidate. Les principaux sont les troubles du sommeil, la perte d'appétit, des douleurs abdominales, des nausées et vomissements, des céphalées et des manifestations d'anxiété.

2. Les non-stimulants

>>> La clonidine [10] est un alpha2-agoniste, approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) à partir de 6 ans. Mais son maniement est délicat compte tenu de ses effets sédatifs, de ses propriétés hypotensives et du risque de rebond d'hypertension en cas d'arrêt brutal.

>>> La guanfacine [11] est aussi un alpha2-agoniste. Des essais randomisés ont été effectués au niveau international, y compris en France. Une efficacité supérieure au placebo a été montrée à court terme (8/9 semaines), également un maintien de celle-ci à 26 semaines. Ce traitement pourrait être proposé en seconde ligne, lorsque la prescription de stimulants n'est pas possible. Néanmoins, la gestion de la somnolence et d'éventuelles modifications de la pression artérielle sont à prendre en considération.

>>> L'atomoxétine (Strattera) [12] est un inhibiteur de recapture de la norépinéphrine. Elle est approuvée par la FDA à partir de 6 ans. Elle avait obtenu l'AMM en France, mais elle n'a pas été mise sur le marché. Bien que son efficacité paraisse moindre que celle des psychostimulants, l'Académie Américaine de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (ou American Academy of Child and Adolescent Psychiatry [AACAP]) l'a introduite dans les traite-

ments de première ligne. Parallèlement à l'amélioration des symptômes de TDAH, elle améliore la qualité de vie et la labilité émotionnelle ; elle peut être prescrite en cas de comorbidité de tics. Son efficacité apparaît en moyenne après 2 à 6 semaines de traitement.

3. Les suppléments en fer, zinc, magnésium, vitamines

Elles n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

4. Les suppléments en acide gras oméga-3 et oméga-6

Elles donnent, selon les études, soit de faibles résultats positifs, soit pas de supériorité sur le placebo.

Conclusion

Au total, nous ne disposons que du méthylphénidate en France, mais les perspectives sont encore bien limitées.

Bibliographie

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical manual of mental disorders – fifth edition (DSM5) APA Washington DC 2013. Traduction française : Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux. M.-A. Crocq et J.-D. Guelfi 2015, Elsevier Masson.
2. Haute Autorité de Santé (HAS) : RCP, Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Décembre 2014.
3. McCLAIN EK *et al.* Managing attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Prim Care*, 2015;42:99-112.
4. COUGHLIN CG *et al.* Meta-Analysis: Reduced Risk of Anxiety with Psychostimulant Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015;25:611-617.
5. KATZMAN MA *et al.* A review of OROS methylphenidate (Concerta®) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs*, 2014;28:1005-1033.

6. KOSTER ES *et al.* Nonmedical Use of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication Among Secondary School Students in The Netherlands. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015;25:649-652.
7. STOREBØ OJ *et al.* Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ*, 2015;351:h5203.
8. BRADLEY W. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry*, 1937;94:577-585.
9. Punja S *et al.* Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 Feb 4;2:CD009996.
10. SOUTHAMMAKOSANE C *et al.* Pediatric Psychopharmacology for Treatment of ADHD, Depression, and Anxiety. *Pediatrics*, 2015; 136:351-359.
11. NEWCORN JH *et al.* Extended-release guanfacine hydrochloride in 6-17-year olds with ADHD: a randomised-withdrawal maintenance of efficacy study. *J Child Psychol Psychiatry*, 2016;57:717-728.
12. CHILDRESS AC. A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. *Ther Clin Risk Manag*, 2015;12:27-39.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.