



numéro 46
mai 2003

Notes sur les technologies de la santé en émergence

L'atomoxétine dans la prise en charge du trouble de déficit de l'attention et de l'hyperactivité

Sommaire

- ✓ Sept essais cliniques randomisés, à double insu et contrôlés auprès d'enfants, d'adolescents et d'adultes démontrent que l'atomoxétine atténue les symptômes du trouble de déficit de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) comparativement au placebo.
- ✓ Rien ne vient démontrer que l'atomoxétine est plus efficace ou cause moins d'effets néfastes que les traitements médicamenteux d'usage courant.
- ✓ L'atomoxétine, dont la mise en marché a été autorisée aux États-Unis, est en attente de l'approbation réglementaire appropriée au Canada. Le prix du médicament au Canada n'a pas encore été fixé.

La technologie

L'atomoxétine (ATX) inhibe de façon sélective la recaptation présynaptique de la noradréline dans le système nerveux¹. On ne sait pas par quel mécanisme d'action l'ATX réduit les symptômes du trouble de déficit de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH)¹.

Stade de la réglementation

En novembre 2002, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a autorisé la mise en marché de l'atomoxétine (Strattera^{MC}) dans le traitement du TDAH chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Eli Lilly Inc. a présenté une demande d'autorisation de commercialisation de l'ATX au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande².

Groupe cible

Le diagnostic du TDAH, difficile à établir, repose sur l'apparition de certains types de comportement. Les porteurs du diagnostic font preuve d'inattention ou d'hyperactivité et d'impulsivité de fréquence et de gravité accrues par rapport à leurs pairs.

Le TDAH s'accompagne également d'un déficit fonctionnel. Certains symptômes doivent être présents avant l'âge de sept ans; toutefois, le trouble peut passer inaperçu pendant plusieurs années. L'insuffisance fonctionnelle due aux symptômes doit se manifester dans au moins deux milieux (p. ex., à l'école ou au travail et à la maison) pour que l'affection soit considérée comme étant le TDAH³.

La prévalence du TDAH chez les enfants d'âge scolaire va de 1,7 % à 17,8 % selon le pays^{4,5}. Au Canada en 2001, les consultations médicales (initiales ou de suivi) pour motif de TDAH ont augmenté de près de 20 % par rapport à 1997. Dans 64 % des consultations, le traitement médicamenteux a été proposé⁶.

Pratique courante

Le méthylphénidate (MPH, p. ex., Ritalin[®]) et les dérivés de l'amphétamine (AMP, p. ex., Dexedrine[®]) sont les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le traitement du TDAH au Canada⁶. Toutefois, une certaine proportion des personnes traitées (de 20 % à 30 %) ne répondent au médicament ou ne le tolèrent pas⁷. Quoique ces médicaments soient relativement sûrs et efficaces durant de brèves périodes, ils sont prescrits, dans certains cas, à long terme. Les effets indésirables courants comprennent la diminution de l'appétit et la perturbation du sommeil. La possibilité d'un usage abusif soulève des préoccupations, mais les données probantes à cet égard sont rares⁷.

Les antidépresseurs tricycliques, le bupropion, la clonidine et la guanfacine sont également efficaces dans cette indication⁷. Par contre leur usage n'est pas approuvé dans le traitement du TDAH au Canada, même s'ils sont peut-être utilisés en pratique. Chez les enfants atteints du TDAH, la thérapie comportementale peut être proposée pour améliorer l'atteinte des objectifs thérapeutiques⁸.

Habituellement, l'évaluation de la réponse au traitement est fondée sur les changements de comportement observés par les parents ou les prestataires de soins et sur l'examen de l'état de santé général et de la capacité fonctionnelle globale. De l'avis de certains

experts, l'enseignant devrait participer à l'évaluation de la réponse étant donné que le comportement dysfonctionnel à l'école est souvent à l'origine de la prescription des médicaments.

Données probantes

Chez l'enfant : Quatre essais cliniques à répartition aléatoire, à double insu, contrôlés par placebo et financés par le fabricant ont été menés auprès d'enfants et d'adolescents atteints du TDAH. L'échelle de cotation du TDAH constitue le principal instrument de mesure des résultats cliniques. L'échelle, conçue selon les 18 critères diagnostiques du DSM-IV, comprend une évaluation subjective de l'inattention, de l'hyperactivité et de l'impulsivité. Une diminution du score correspond à l'atténuation des symptômes. Dans chacun de ces essais, la réponse au placebo selon l'échelle de cotation est élevée, allant de 39 % à 59 % de la réponse à l'ATX. On ne sait pas si la diminution des scores à l'échelle de cotation dans ces études exprime un bienfait clinique.

Dans l'essai de Michelson et collab. en 2001⁹, l'ATX aux deux doses les plus élevées produit une diminution statistiquement significative du score à l'échelle de cotation du TDAH et du score à l'échelle d'évaluation de la dépression chez l'enfant, comparativement au placebo. De plus, l'ATX à toutes les doses amène

une diminution statistiquement significative du score à l'échelle Connors d'évaluation par les parents (CPRS) par rapport au placebo. Le score de l'état psychosocial dans le questionnaire sur la santé de l'enfant (CHQ), mais pas celui de chacun des éléments, diminue de façon statistiquement significative à toutes les doses.

Dans le second essai de Michelson et collab. (2002)¹⁰, les chercheurs constatent une réduction statistiquement significative du score à l'échelle de cotation du TDAH, du score de gravité à l'échelle d'impression clinique globale (CGI), du score de l'échelle CPRS et du score de l'échelle Connors d'évaluation par l'enseignant (écart moyen = -3,5; IC de 95 % : -5,95 à -0,05) dans le groupe de l'ATX comparativement au groupe du placebo.

Spencer et collab. ont effectué deux essais cliniques de structure identique¹¹ où les patients ayant déjà pris un stimulant sont répartis au hasard dans le groupe de l'ATX et dans le groupe du placebo, alors que les patients n'ayant jamais pris de stimulant sont répartis de façon aléatoire dans les groupes de l'ATX, du MPH et du placebo. Les résultats concernant le groupe du MPH ne sont pas mentionnés¹¹. L'ATX amène une plus grande diminution du score à l'échelle de cotation du TDAH que le placebo, et les deux études font état d'une diminution notable du score de gravité du TDAH à l'échelle CGI et de l'indice du TDAH à l'échelle CPRS.

Tableau 1 : Essais cliniques contrôlés par placebo sur l'atomoxétine chez les enfants et les adolescents

Auteur, année	Intervention et durée de l'étude	Nombre de patients	Comparaison des scores à l'échelle de cotation du TDAH entre l'ATX et le placebo Écart moyen (IC de 95 %)*
Michelson et collab., 2001	ATX 0,5 mg/kg/bid	44	-4,1 (-9,0 à 0,8)
	ATX 1,2 mg/kg/bid	84	-7,8 (-11,6 à -4,0)
	ATX 1,8 mg/kg/bid	85	-7,7 (-11,6 à -3,8)
	ou placebo pendant 8 semaines	84 Total : 297	
Michelson et collab., 2002	ATX 1,0 mg/kg/jour [†]	85	-7,8 (-11,2 à -4,4)
	ou placebo pendant 6 semaines	85 Total : 171 [‡]	
Spencer et collab., 2002	ATX 1,5 mg/kg/bid	65	-10,10 (-14,5 à -5,7)
	MPH 1,5 mg/kg/bid	20	
	ou placebo pendant 9 semaines	62 Total : 147	
Spencer et collab., 2002	ATX 1,5 mg/kg/bid	64	-8,5 (-13,0 à -4,0)
	MPH 1,5 mg/kg/bid	18	
	ou placebo pendant 9 semaines	62 Total : 144	

bid = deux fois par jour; ATX = atomoxétine; MPH = méthylphénidate

* Écart moyen entre ATX et placebo, calculé selon le logiciel Cochrane Review Manager 4.1 et données fondées sur le PVT le cas échéant.

[†] Dose moyenne = 1,3 mg/kg/jour

[‡] Un patient n'a pris aucun des médicaments à l'étude, et les données le concernant n'ont pas fait l'objet de l'analyse.

Seul un compte rendu d'essai rapporte l'efficacité comparative de l'ATX et du MPH chez l'enfant (durée de dix semaines, $n_{\text{ATX}} = 184$ et $n_{\text{placebo}} = 44$)¹². Aucun écart statistiquement significatif de score à l'échelle de cotation du TDAH n'est constaté entre l'ATX et le MPH ($p=0,66$)¹². Par contre, on ne sait pas si l'essai était suffisamment puissant pour déceler un écart d'efficacité de portée statistique. Les deux médicaments sont efficaces dans la réduction des symptômes d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité. La fréquence et les types d'effets indésirables sont semblables dans les deux groupes.

Chez l'adulte : Trois essais cliniques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo ont été menés chez des adultes atteints du TDAH. L'un d'eux ($n=22$) indique que le score à l'échelle de cotation du TDAH diminue de façon statistiquement significative dans le groupe de l'ATX par rapport au groupe du placebo¹³. D'autre part, deux essais de dix semaines de structure identique ($n=280$ et $n=256$) font état d'une réduction statistiquement significative du score à l'échelle Conners pour adulte dans le groupe de l'ATX comparativement au groupe du placebo¹⁴.

Effets indésirables

Dans les études chez l'enfant, les symptômes comme l'étourdissement⁹, la diminution de l'appétit, les vomissements, les nausées, l'asthénie et la dyspepsie¹⁰ sont beaucoup plus fréquents dans le groupe sous ATX que dans le groupe sous placebo. En combinant les effets indésirables de deux études, Spencer et ses collaborateurs constatent que la diminution de l'appétit est remarquablement plus fréquente chez les personnes traitées par l'ATX que chez les personnes sous placebo¹¹.

Dans les études chez l'adulte, la diminution de l'appétit est beaucoup plus fréquente dans les groupes de l'ATX ($p<0,05$) que dans les groupes témoins¹³. Les études de Michelson et ses collègues regroupent les effets indésirables mentionnés dans deux études identiques¹⁴. L'analyse des données regroupées démontre que la bouche sèche, l'insomnie, les nausées, la diminution de l'appétit, la constipation, l'étourdissement et la transpiration abondante surviennent beaucoup plus fréquemment chez les personnes traitées par l'ATX que chez les personnes prenant le placebo. Les patients sous traitement par l'ATX éprouvent également à une fréquence accrue une diminution de la libido et de la difficulté à avoir une érection ou à la maintenir comparativement aux patients des groupes du placebo.

L'ATX est métabolisée par le système enzymatique hépatique CYP 2D6; donc, le taux plasmatique du médicament ne baissera pas aussi rapidement chez les personnes où ce métabolisme est ralenti puisque l'élimination du médicament sera freinée¹. Le médecin qui prescrit l'ATX doit tenir compte de l'état de la fonction hépatique et du risque d'interaction médicamenteuse (p. ex., avec la paroxétine et la fluoxétine)¹.

Administration et coût

Le fabricant préconise une dose de 1,2 mg/kg/jour lorsque le poids corporel est inférieur à 70 kg et une dose de 80 mg/jour lorsque le poids est supérieur à 70 kg. Strattera^{MC} se présente en capsules de 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg et 60 mg, à administrer une fois par jour le matin ou en plusieurs prises quotidiennes¹.

Aux États-Unis, le prix de gros moyen de l'ATX est de 90 \$US le flacon de 30 capsules, quelle que soit la concentration¹⁵. Le prix du médicament au Canada est indéterminé.

Activités dans le domaine

À l'heure actuelle, la recherche sur le TDAH est centrée sur une nouvelle formulation du méthylphénidate et d'un dérivé de l'amphétamine (p. ex., MPH - Concerta[®] et Methypatch[®], AMP - Focalin^{MC}) et sur l'exécution d'essais cliniques portant sur des médicaments existants (p. ex., Modafinil dont l'utilisation est approuvée dans la narcolepsie). Présentement, aucun de ces produits n'est d'usage autorisé dans le TDAH au Canada¹⁶.

Taux d'utilisation

Le diagnostic du TDAH et la prise de médicaments chez l'enfant soulève une grande controverse. Les parents et les cliniciens qui refusent d'utiliser un stimulant dans la prise en charge du TDAH pourraient être plus réceptifs à l'égard d'un nouveau médicament comme l'ATX.

Présentement, rien ne vient démontrer que l'ATX est plus efficace dans la réduction des symptômes du TDAH ou plus sûre que les médicaments utilisés en pratique courante. Par conséquent, son utilisation serait limitée aux patients qui ne répondent pas aux médicaments prescrits habituellement dans cette indication ou qui ne les tolèrent pas. Par contre, l'efficacité de l'ATX dans ce groupe de patients est inconnue.

Questions d'implantation

De par sa structure chimique, l'ATX diffère des médicaments stimulants utilisés actuellement. Reste à savoir si cette différence se traduit par un avantage clinique. Les effets à long terme du TDAH sont également incertains, même si le traitement se poursuit à l'âge adulte¹⁷. En outre, on ne sait pas si l'ATX améliore le rendement scolaire de l'enfant, car seul un essai clinique randomisé et contrôlé a eu recours à l'évaluation de l'enseignant. Quoique l'on ne sache pas le prix du médicament au Canada, on peut s'attendre à ce qu'il soit plus élevé que celui des stimulants en usage actuellement, ceux-ci étant disponibles sous forme générique.

Références

1. **Strattera™ (atomoxetine HCl) [Attachment to FDA approval letter for NDA 21-411]** [product monograph]. Indianapolis: Eli Lilly and Company; 2002. Available: www.fda.gov/cder/foi/label/2002/021411bl.pdf.
2. FDA in USA approves non stimulant option for treatment of ADHD. **ADD/ADHD News** [newsletter online] 2002 Dec 1. Available: <http://www.adders.org/news62.htm> (accessed 2003 Jan).
3. Disorders usually first diagnosed in infancy, childhood, or adolescence. In: **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR**. 4th ed., text revision. Washington: American Psychiatric Association; 2000. p.39-134.
4. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. **N Engl J Med** 1999;340(10):780-8.
5. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am** 2000;9(1):77-97.
6. ADHD snapshot. In: **Health points: a health information update from IMS Health** [series online]. Pointe-Claire (QC): IMS Health Canada; 2003. Available: http://www.imshealthcanada.com/htmen/3_1_3.htm (accessed 2002 Nov 18).
7. Popper CW. Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit / hyperactivity disorder. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am** 2000;9(3):605-46.
8. Kirby K, Rutman LE, Bernstein H. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a therapeutic update. **Curr Opin Pediatr** 2002;14(2):236-46.
9. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit / hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. **Pediatrics** 2001;108(5):E83. Available: <http://www.pediatrics.org/cgi/reprint/108/5/e83.pdf>.
10. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. **Am J Psychiatry** 2002;159(11):1896-901.

11. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Clin Psychiatry** 2002;63(12):1140-7.
12. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry** 2002;41(7):776-84.
13. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, et al. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. **Am J Psychiatry** 1998;155(5):693-5.
14. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. **Biol Psychiatry** 2003;53(2):112-20.
15. Top volume Rx products. **Red Book Update** 2003;21(2):12-71.
16. Schweitzer JB, Holcomb HH. Drugs under investigation for attention-deficit hyperactivity disorder. **Curr Opin Invest Drugs** 2002;3(8):1207-11.
17. Weiss M, Murray C. Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. **CMAJ** 2003;168(6):715-22. Available: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/6/715>.

Ce résumé a été préparé par
Kirsten Garces, B.pharm.; OCCETS.

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants :

John D. McLennan, M.D., M.P.H., F.R.C.P.C.
(psychiatrie)

Département de psychiatrie et des
neurosciences comportementales
McMaster University
Hamilton (Ontario)

Anton R. Miller, M.B., Ch.B., F.R.C.P.C.
Professeur clinicien agrégé, Département de pédiatrie
Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (Colombie-Britannique)

Ruth Dickson, M.D., F.R.C.P.C.
James Bowen, B. pharm., M.Sc.
Résultats cliniques et évaluations économiques
Eli Lilly Canada Inc.
Toronto (Ontario)

Ruth L. Collins-Nakai, M.D., M.B.A., F.R.C.P.C., F.A.C.C.
Présidente, Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS
Cardiologue, Université de l'Alberta
Edmonton (Alberta)

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimé)
Numéro de la convention
de poste-publications : 40026386