

# LA PLACE DU MÉTHYLPHÉNIDATE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT ATTEINT D'ADHD DOIT-ELLE ÊTRE RÉÉVALUÉE ?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 14/12/15]

Il ressort des résultats d'une *Cochrane Review* récente que le méthylphénidate est associé à un effet d'importance modérée à grande sur la symptomatologie des enfants et adolescents atteints d'ADHD, selon le jugement des enseignants. Cet effet est toutefois surestimé selon les auteurs, parce que la quasi-totalité des études présentait un risque élevé de biais. En l'absence de suffisamment de données d'études de bonne qualité dans un domaine qui se prête difficilement aux études cliniques randomisées, le médecin doit en grande partie faire appel à l'expérience des experts pour choisir le traitement. Le méthylphénidate reste, même après cette *Cochrane Review*, le médicament le mieux documenté et un bon choix chez les enfants et les adolescents ayant un diagnostic formel d'ADHD. Il n'est pas clair cependant dans quels sous-groupes le bénéfice est le plus important, et l'ampleur de l'effet est incertain. On ne dispose que de peu de données concernant les effets à long terme et il n'y a pas suffisamment d'études comparatives avec d'autres options de traitement. La fréquence des effets indésirables, tels qu'insomnie et perte d'appétit, est élevée. Pour toutes ces raisons, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par le méthylphénidate en dehors d'un diagnostic formel d'ADHD, et la nécessité d'un traitement doit être réévaluée régulièrement.

Les médias s'intéressent au rapport bénéfice/risque du méthylphénidate (Rilatine®, Concerta®, Equasym® et génériques) chez les enfants et les adolescents présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou *ADHD*). Cet intérêt a été suscité entre autres par la publication d'une *Cochrane Review* (publication dans *The BMJ*<sup>1</sup> avec un éditorial s'y rapportant<sup>2</sup>).

### La *Cochrane Review*

– La *Cochrane Review* incluait 185 études cliniques randomisées concernant le méthylphénidate. Les études portaient essentiellement sur des enfants âgés de moins de 18 ans atteints d'ADHD et dont le développement était normal (sans retard mental). La durée médiane des études ne dépassait pas 2 mois.

– Il ressort des résultats de la méta-analyse que le méthylphénidate est associé à un effet statistiquement significatif sur la symptomatologie des patients atteints d'ADHD. La différence moyenne standardisée (*standardized mean difference*) était de -0,77 (IC à 95 % -0,90 à -0,64) sur les symptômes d'ADHD selon le jugement des enseignants (19 études, n = 1698). L'importance de cet effet est considérée comme modérée à grande et correspond à une diminution de 9,6 points sur l'échelle d'évaluation de l'ADHD (*ADHD rating scale*, score maximum de 72 points; à partir d'une diminution de 6,6 points, on parle d'un effet cliniquement significatif). Cet effet positif du méthylphénidate est surestimé selon les auteurs, la quasi-totalité des études présentant un risque élevé de biais. Ce risque s'expliquait généralement par des

1 *BMJ* 2015;351:h5203 doi:10.1136/bmj.h5203

2 *BMJ* 2015;351:h5875 doi:10.1136/bmj.h5875

conflits d'intérêts, une mise en aveugle insuffisante des patients ou des personnes complétant les échelles d'évaluation, par le fait de rapporter de manière sélective les résultats, ou par un biais de sélection (inclusion sélective des sujets). Ceci diminue selon les auteurs la qualité des études et la fiabilité des résultats.

- L'utilisation du méthylphénidate engendrait chez une grande partie des patients (environ 25 %) des effets indésirables tels qu'insomnie et perte d'appétit; le risque d'effets indésirables rares mais graves tels qu'une mort subite d'origine cardiaque n'était pas accru. Ceci doit toutefois être interprété avec prudence: l'étude n'avait pas suffisamment de puissance statistique en ce qui concerne ces effets indésirables et la durée médiane des études ne dépassait pas 2 mois.

### Quelques commentaires

- Le méthylphénidate reste, même après cette *Cochrane Review*, le médicament le mieux documenté et un bon choix chez les enfants et les adolescents ayant un diagnostic formel d'ADHD. Il n'est pas clair cependant dans quels sous-groupes le bénéfice est le plus important, et l'ampleur de l'effet est incertain vu les limites méthodologiques des études. Il est difficile de mener des études sur des médicaments pour le traitement de maladies psychiatriques, en particulier chez les enfants<sup>3</sup>. Les changements à évaluer sont souvent difficiles à déterminer par des critères objectifs et sont donc souvent interprétés différemment par les parents, les enseignants ou les médecins traitants. S'y ajoute aussi le problème de la mise en aveugle, parce que les enfants sous méthylphénidate présentent des effets

(indésirables) assez caractéristiques tels que l'insomnie. Parmi les méthodes d'étude alternatives, on pourrait penser à une étude observationnelle reposant sur des données cliniques rigoureusement enregistrées par des spécialistes, complétées par des données sur la consommation de médicaments chez les patients atteints d'ADHD.

- La durée médiane des études ne dépassait pas 2 mois. Etant donné qu'il s'agit souvent de jeunes patients qui seront traités de manière prolongée, il est essentiel d'améliorer les connaissances au sujet des effets à long terme du méthylphénidate, entre autres sur le développement psychosocial des enfants atteints d'ADHD. Davantage de données sont en outre nécessaires concernant les sous-groupes dans lesquels le traitement s'avère le plus bénéfique, et davantage d'études comparatives entre les différents traitements s'imposent.<sup>3</sup>

- Le débat difficile concernant la place du méthylphénidate chez l'enfant n'est pas rendu plus aisé par cette méta-analyse. Par ailleurs, les patients et les médecins souhaitent de plus en plus souvent traiter l'ADHD chez l'adulte, un domaine ayant encore moins fait l'objet d'études rigoureuses.

- En l'absence de suffisamment de données d'études de bonne qualité, le médecin doit en grande partie faire appel à l'expérience des experts pour choisir le traitement de l'ADHD. La fréquence des effets indésirables mineurs est élevée; les effets indésirables graves sont probablement très rares mais les données actuelles ne permettent pas d'en déterminer la fréquence de manière précise [*voir aussi Folia de mai 2012*]. On ne dispose que de peu de données concernant les effets à long terme et de peu d'études

3 *BMJ* 2015;350:h2168 doi:10.1136/bmj.h2168

comparatives avec d'autres options de traitement. Pour toutes ces raisons, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement au

méthylphénidate en dehors d'un diagnostic formel d'ADHD, et la nécessité d'un traitement doit être évaluée régulièrement.

## CONTRÔLE PLUS STRICT DE LA PRESSION SYSTOLIQUE (< 120 mmHg): UTILE POUR CERTAINS PATIENTS ?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 01/12/15]

Dans les recommandations actuelles concernant le traitement de l'hypertension, les valeurs tensionnelles cibles suivantes sont proposées, que ce soit chez les patients à faible risque ou chez les patients à risque élevé (tels que les patients diabétiques, les patients atteints de troubles chroniques de la fonction rénale): < 140 mmHg pour la tension artérielle (TA) systolique, et 140 à 150 mmHg chez les personnes âgées de plus de 80 ans. Il ressort de l'étude récente SPRINT qu'un contrôle plus strict de la TA systolique, (valeur cible < 120 mmHg) est associé à une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaire, raison pour laquelle l'étude a été interrompue prématurément. L'étude a été menée auprès d'une population fortement sélectionnée (étaient entre autres exclus les patients diabétiques et les patients ayant des antécédents d'AVC) et les résultats ne peuvent donc être directement généralisés à toutes les personnes hypertendues. Les chiffres favorables en termes de mortalité doivent en outre être mis en balance avec un risque accru d'effets indésirables graves tels que syncope ou insuffisance rénale aiguë. Dans l'attente de l'évaluation rigoureuse des résultats de l'étude SPRINT par rapport aux données antérieures, rien ne justifie pour le moment de s'écarter des recommandations en vigueur.

Ces dernières semaines, le corps médical s'est fortement intéressé à l'étude SPRINT, dont les résultats ont été récemment publiés dans *The New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>. Dans cette étude randomisée, subsidiée par les autorités américaines, l'effet d'un traitement hypotenseur intensif (valeur cible < 120 mmHg pour la TA systolique) a été comparé à un traitement standard (valeur cible < 140 mmHg pour la TA systolique). Les critères de participation à l'étude étaient les suivants: âge minimum de 50 ans, pression systolique de 130 à 180 mmHg (sous traitement ou non) et risque cardio-vasculaire accru. Les personnes atteintes de diabète, d'insuffisance cardiaque ou ayant des antécédents d'AVC, ainsi que les personnes

institutionnalisées, étaient exclues de l'étude. La durée prévue de l'étude était de 6 ans.

L'étude a été interrompue prématurément après un suivi médian de 3,26 ans en raison des résultats plus favorables dans le groupe traité de manière intensive. Le critère d'évaluation primaire (critère composite: infarctus du myocarde et autres syndromes coronariens aigus, AVC, insuffisance cardiaque ou mortalité cardio-vasculaire) était significativement moins fréquent dans le groupe traité de manière intensive, en comparaison avec le traitement standard: 5,2 % contre 6,8 % d'incidents, ce qui correspond à un *Number Needed to Treat* ou NNT de 61 sur 3 ans, c.-à-d. que 61 patients doivent être traités de manière

1 *N Engl J Med* 2015 (doi : 10.1056/NEJMoa1511939) avec éditorial (doi: 10.1056/NEJMe1513991 et doi: 10.1056/NEJMe1513301), publication en ligne le 09/11/2015