

L'Atomoxétine (Strattera^{MD}) dans le traitement du TDAH

L'atomoxétine (Strattera^{MD}) est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, non psychostimulant, approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) depuis novembre 2002 et par Santé Canada depuis le 24 décembre 2004. Il est commercialisé au Canada par la compagnie Eli Lilly⁽¹⁻³⁾.

Indication

L'atomoxétine est indiquée dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants de six ans et plus et les adolescents⁽¹⁻³⁾. C'est également la première molécule à être approuvée dans le traitement du TDAH chez les adultes^(1,2). L'atomoxétine est parfois utilisée comme adjuvant dans le traitement de la dépression. Cette indication n'est pas approuvée par la FDA et Santé Canada et ne sera pas abordée dans ce bulletin⁽⁴⁾.

Pharmacologie / Pharmacocinétique

Le mécanisme d'action exact de l'atomoxétine est inconnu. La principale hypothèse est une augmentation de l'activité du système noradrénergique par une inhibition hautement sélective des transporteurs pré-synaptiques de la noradrénaline^(1,3,5). Il n'aurait que très peu d'affinité pour les transporteurs et récepteurs muscariniques, cholinergiques, sérotoninergiques et adrénérgiques⁽⁵⁾. L'atomoxétine permet d'augmenter les concentrations de la noradrénaline et de la dopamine extra-cellulaires dans le cortex pré-frontal; zone responsable de l'attention, du jugement, de la mémoire et du

contrôle de soi^(1,5). Par contre, il ne cause pas d'augmentation des concentrations de dopamine dans le striatum et le noyau accumbens, ce qui suggère un très faible potentiel d'abus et une absence de tics moteurs^(1,5).

L'atomoxétine est rapidement absorbée après une prise orale, le pic plasmatique étant atteint en une à deux heures^(1,3,5). L'absorption est peu affectée par la nourriture⁽³⁾. Un repas riche en matières grasses peut augmenter le temps avant d'atteindre le pic plasmatique d'environ trois heures ainsi que le taux d'absorption de 37 %, mais n'affectera pas l'aire sous la courbe^(3,5). L'atomoxétine est principalement distribuée dans l'eau corporelle et est fortement liée à l'albumine (98%)^(3,5). Les paramètres pharmacocinétiques de l'atomoxétine sont similaires chez les enfants, les adolescents et les adultes⁽³⁾. L'atomoxétine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) et environ sept pourcent de la population caucasienne ont un métabolisme lent au niveau de ce cytochrome, ce qui peut modifier certains paramètres pharmacocinétiques^(1,3,5). Les différences de ces paramètres entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs normaux sont présentées au tableau 1. Par contre, aucun ajustement posologique ne résulte de ces différences. Le 4-hydroxyatomoxétine, métabolite produit par l'oxydation de l'atomoxétine au CYP2D6, est aussi actif que la molécule mère et est inactivé rapidement par glucuronidation^(3,5). Il est présent en très faible quantité dans le plasma⁽³⁾. L'atomoxétine est aussi faiblement métabolisée par le cytochrome P450 2C19 en un métabolite faiblement actif, le N-desméthylatomoxétine. L'atomoxétine est finalement excrétée dans les urines (80%) et les fèces (18%) en un conjugué glucuronide^(3,5).

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de l'atomoxétine^(1,3,5,6)		
Paramètres pharmacocinétiques	Métabolisme normal	Métabolisme lent
Biodisponibilité (%)	63	94
Concentration normale à l'équilibre (ng/mL)	159,7	958,2
Temps pour atteindre la Concentration maximale (h)	1/2	1 à 2
Volume de distribution (L/kg)	0,85	0,85
Aire sous la courbe (µg h/mL)	1,08	8,64
Temps de demi-vie (h)	5,2	21,6

Essais cliniques

La première étude décrite a été effectuée en double aveugle chez 22 adultes âgés de 19 à 60 ans ayant un diagnostic de TDAH⁽⁷⁾. Les patients ont reçu en alternance l'atomoxétine et un placebo durant trois semaines chacun. Sur les 21 patients ayant complété l'étude, 11 ont obtenu une diminution d'au moins 30% de leurs symptômes à l'échelle *Attention Deficit Hyperactivity Disorder - IV Rating Scale* (ADHD RS) avec l'atomoxétine contre seulement deux avec le placebo.

Deux études identiques de dix semaines, randomisées, en double aveugle et contrôlées avec placebo ont été menées chez 536 adultes atteints de TDAH modéré à sévère⁽⁸⁾. La dose quotidienne d'atomoxétine était ajustée selon l'efficacité et la tolérance entre 60 mg et 120 mg divisée en deux prises quotidiennes. La dose la plus fréquemment utilisée était de 90 mg par jour. Les deux études ont démontré une diminution moyenne de dix points pour les symptômes d'inattention et d'hyperactivité à l'échelle *Conners' Adults Attention Rating Scale* (CARRS) chez les patients traités avec l'atomoxétine. Le traitement a été bien toléré dans les deux études. Une légère augmentation de la tension artérielle et du rythme cardiaque a par contre été observée dans le groupe atomoxétine.

Chez la population pédiatrique, une première étude ouverte a été menée chez dix enfants atteints de TDAH afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'atomoxétine⁽⁹⁾. Une amélioration significative de leurs symptômes a été obtenue à l'échelle

ADHD RS avec une dose moyenne d'atomoxétine de 1,9 mg/kg/jour. Le traitement a été bien toléré.

Une étude dose-réponse, contrôlée avec placebo, a été effectuée chez 297 enfants de huit à 18 ans⁽¹⁰⁾. Ces enfants, dont le génotype du CYP2D6 a été évalué au préalable, ont été randomisés dans quatre groupes : placebo, atomoxétine 0,5mg/kg/jour, 1,2 mg/kg/jour et 1,8 mg/kg/jour, administré en deux prises par jour. Une diminution statistiquement significative des symptômes à l'échelle ADHD RS a été observée avec les doses de 1,2 et 1,8 mg/kg/jour par rapport au placebo. Toutefois, cette diminution a été similaire pour les deux doses (-13,6 avec 1,2 mg/kg et -13,5 avec 1,8 mg/kg). Le traitement a été bien toléré à toutes les doses. Pour ce qui est des métaboliseurs lents du CYP2D6, ils ont démontré une plus grande amélioration des symptômes, sans pour autant avoir présenté davantage d'effets indésirables que les métaboliseurs normaux. Cette étude a donc permis d'établir qu'une dose d'atomoxétine de 1,2 mg/kg/jour serait adéquate puisque la différence sur les principaux symptômes du TDAH avec la dose de 1,8 mg/kg/jour n'était pas significative. Il n'est également pas nécessaire de connaître le génotype du CYP2D6 d'un enfant avant de débiter l'atomoxétine puisque aucune modification de dose n'est recommandée chez les métaboliseurs lents ou normaux de ce cytochrome.

Par la suite, l'atomoxétine a été comparé au méthylphénidate dans une étude ouverte menée chez 228 enfants âgés de sept à 15 ans⁽¹¹⁾. La dose

d'atomoxétine était augmentée selon la tolérance de l'enfant jusqu'à une dose maximale moyenne de 1,4 mg/kg/jour répartie en deux prises, tandis que la dose maximale de méthylphénidate était de 0,85 mg/kg/jour (maximum permis de 60 mg/jour en trois prises par jour). Après dix semaines de traitement, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur l'échelle ADHD RS et sur l'échelle *Clinical Global Impression-Severity Scores* (CGI-S), tant pour les symptômes d'hyperactivité que d'inattention. De plus, les deux traitements ont été bien tolérés et les effets indésirables étaient semblables dans les deux groupes. En effet, 5,4% des enfants traités avec l'atomoxétine et 11,4% de ceux traités avec le méthylphénidate ont abandonné l'étude pour cause d'effets indésirables (différence non significative). Les résultats de cette étude suggèrent donc que l'atomoxétine et le méthylphénidate ont une efficacité, une sécurité et une tolérance similaires.

Peu de temps après, une étude menée en double aveugle contrôlée avec placebo chez 170 enfants de six à 16 ans a évalué l'efficacité et la sécurité de l'atomoxétine en prise unique quotidienne⁽¹²⁾. Une amélioration des symptômes à l'échelle ADHD RS, CGI-S et *Conners Parent Rating Scale-Revised* (CPRS-R) a été observée. Une seconde étude a obtenu des résultats semblables, soit la réduction des symptômes se maintenant en soirée⁽¹³⁾. Les résultats de ces deux études

appuient donc l'administration unique quotidienne de l'atomoxétine.

Il est à noter que d'autres études moins importantes ont évalué et confirmé l'efficacité et la sécurité de l'atomoxétine dans le traitement du TDAH⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Réactions indésirables / Interactions

L'atomoxétine a un profil d'effets indésirables semblable au méthylphénidate. Il est généralement bien toléré et ses effets indésirables sont modérés et transitoires, lors de l'initiation du traitement et de l'augmentation des doses⁽¹⁾. Un effet fréquemment rapporté est une diminution de l'appétit accompagnée d'une perte de poids initiale. Environ 17% des enfants demeurent avec une diminution de l'appétit à long terme, les autres reprennent leur poids^(1,5). Des effets indésirables sérieux ont été rapportés lors des études cliniques chez les enfants et les adolescents, sans toutefois qu'ils soient clairement reliés à la prise d'atomoxétine (empoisonnements, désordres psychiatriques et gastro-intestinaux)⁽⁵⁾. Au cours de ces mêmes études, environ 3,8 % des patients traités par l'atomoxétine ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables reliés au traitement (diminution de l'appétit, troubles du sommeil, anxiété et nervosité)⁽⁵⁾. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés chez les enfants et les adolescents sont présentés au tableau 2.

Effet indésirable	Incidence (%)
Céphalée	25,4
Douleur abdominale	19,3
Diminution de l'appétit *	14,1
Nausées	8
Vomissements *	12,2
Irritabilité	7,1
Étourdissements *	6,1
Somnolence	7,1

* Différence statistiquement significative par rapport au placebo

L'atomoxétine peut également causer une légère augmentation de la tension artérielle systolique chez les adultes (environ trois mmHg) et de la tension artérielle diastolique chez les enfants (environ deux mmHg). De plus, une augmentation significative de la fréquence cardiaque de sept battements par minute chez les enfants et adolescents et de cinq battements par minutes chez les adultes a été observée. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. Un suivi de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque est donc conseillé lors d'un traitement à l'atomoxétine chez les patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire. Par contre, aucune modification significative de l'intervalle QT n'a été démontrée⁽⁵⁾.

Puisque l'atomoxétine est principalement métabolisé par le CYP2D6, un ajustement de la dose est recommandé lors de l'administration concomitante avec un médicament inhibiteur de ce cytochrome^(1,3,5). Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a démontré que l'atomoxétine pouvait induire ou inhiber les CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 et CYP2C9^(3,5).

La prise concomitante d'un agoniste adrénergique β_2 et de l'atomoxétine peut potentialiser les effets sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque de ce dernier^(3,5). La prudence est également de mise lors de son association avec un médicament fortement lié aux protéines plasmatiques car il pourrait en résulter un déplacement d'un des médicaments et une augmentation de sa fraction libre⁽³⁾. Finalement, l'association avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée car elle risque de causer des effets indésirables sérieux (voir précautions / contre-indications)^(3,5).

Précautions / Contre-indications

L'atomoxétine doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance hépatique, un ajustement des doses étant requis dans ce cas⁽⁴⁾. Puisque l'atomoxétine peut causer une augmentation de la

tension artérielle et de la fréquence cardiaque, un suivi plus étroit doit être effectué chez les patients hypertendus ou souffrant d'une maladie cardiovasculaire^(4,5). Chez les adultes, l'atomoxétine peut causer une rétention urinaire, il est donc recommandé de l'utiliser avec prudence dans les cas d'hypertrophie bénigne de la prostate ou d'autres problèmes urinaires^(3,4). Une diminution du poids et de la taille des enfants et des adolescents a également été observée lors des études à court terme. Pour l'instant, aucune étude à long terme n'a évalué cet effet sur la croissance⁽³⁾. Il est donc recommandé de mesurer régulièrement le poids et la taille des enfants et adolescents nécessitant un traitement à long terme à l'atomoxétine et de cesser le traitement si l'enfant ne suit pas sa courbe de croissance normale^(3,4,5). Aucune étude n'ayant été réalisée chez la femme enceinte, l'atomoxétine ne devrait pas être administré durant la grossesse (catégorie C)^(3,5). De plus, on ignore si l'atomoxétine est excrétée dans le lait maternel. Il est donc recommandé d'éviter ce médicament chez les femmes qui allaitent jusqu'à ce que des études nous fournissent plus d'informations à ce sujet⁽³⁾.

L'atomoxétine est contre-indiquée chez les patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité au médicament ou à un des constituants de la capsule⁽³⁾. Il ne devrait également pas être débuté chez un patient ayant pris un IMAO dans les 14 derniers jours, car il existe un risque de développer une crise hypertensive et des symptômes semblables au syndrome malin aux neuroleptiques^(3,4). L'atomoxétine pouvant provoquer une mydriase, son utilisation chez les patients présentant un glaucome à angle fermé n'est pas recommandée^(3,5).

Posologie

Chez les enfants et adolescents dont le poids est de 70 kg ou moins, l'atomoxétine devrait être débuté à une dose de 0,3 mg/kg/jour. La dose peut être augmentée après une période minimale de dix jours jusqu'à une dose cible de 1,2 mg/kg/jour.

La dose maximale recommandée pour cette population est de 1,4 mg/kg/jour ou de 100 mg⁽³⁻⁵⁾. Lors de l'administration concomitante d'un médicament fortement inhibiteur du CYP2D6, la dose initiale d'atomoxétine devrait être maintenue durant une période de quatre semaines et être augmentée à la dose cible de 1,2 mg/kg/jour seulement si nécessaire^(3,4).

Chez les enfants et adolescents de plus de 70 kg et chez les adultes, la dose initiale recommandée est de 10 à 40 mg par jour. Elle peut ensuite être augmentée jusqu'à 80 mg par jour après une période minimale de dix jours. Si la réponse au traitement n'est pas optimale après deux à quatre semaines de traitement à 80 mg par jour, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 100 mg par jour. Lors de l'administration concomitante d'un médicament fortement inhibiteur du CYP2D6, la dose initiale d'atomoxétine devrait être maintenue durant une période de quatre semaines et être augmentée à la dose cible de 80 mg par jour seulement si nécessaire^(3,4).

En cas d'insuffisance hépatique modérée (catégorie B de Child-Pugh), les doses cibles devraient être diminuées de 50 %. Pour ce qui est de l'insuffisance hépatique sévère (catégorie C de Child-Pugh), les doses initiales et cibles devraient être réduites de 75 %⁽³⁻⁵⁾. La dose d'atomoxétine n'a pas à être ajustée en cas d'insuffisance rénale^(4,5).

L'atomoxétine est disponible uniquement par voie orale et peut être administré en une prise unique le matin ou en deux prises par jour, le matin et avant le soir. La prise au coucher n'est pas recommandée, afin d'éviter une insomnie^(3,4,5). Les capsules d'atomoxétine peuvent être prises avec ou sans nourriture⁽³⁾.

Coûts

L'atomoxétine est disponible en capsules de 10, 18, 25, 40 et 60 mg⁽³⁾. Il est un médicament

d'exception auprès de la Régie de l'assurance maladie (RAMQ)⁽¹⁹⁾. Il est à noter que toutes les forces de capsules sont vendues au même prix, soit de 145,39\$ par format de 28 capsules⁽²⁰⁾, ce qui représente approximativement le coût mensuel de traitement. Le coût de l'atomoxétine est similaire au Concerta^{MD} (méthylphénidate à action prolongée)⁽²⁰⁾. Par contre, il est beaucoup plus élevé que les formulations standards de méthylphénidate (Ritalin^{MD}) et de dextroamphétamine (Dexédrine^{MD})⁽¹⁹⁾.

Place dans la thérapie

L'atomoxétine est un nouvel élément de l'arsenal thérapeutique utilisé dans le traitement du TDAH. Il a été démontré efficace et sécuritaire chez les enfants, adolescents et adultes dans bon nombre d'études. Ses effets indésirables étant semblables au méthylphénidate, et puisqu'il s'agit d'un traitement plus coûteux, il devrait être réservé comme alternative en cas d'échec ou de contre-indication aux psychostimulants. Par contre, un avantage certain de l'atomoxétine est le très faible potentiel d'abus, ce qui le rend particulièrement intéressant chez les adolescents et adultes ayant des antécédents ou étant à risque d'abus.

Conclusion

L'atomoxétine est le premier médicament non psychostimulant approuvé par Santé Canada pour le traitement du TDAH chez l'enfant et l'adulte. Il peut être administré en prise unique quotidienne. Son efficacité a été démontrée dans plusieurs études chez ces deux clientèles. L'atomoxétine est un traitement bien toléré et ses effets indésirables sont semblables aux autres médicaments utilisés dans le TDAH. Il est donc une alternative de traitement en présence d'une contre-indication ou d'une intolérance aux psychostimulants ou lors de l'absence de réponse à ces derniers.

Préparé par : Marie-Eve Moreau-Rancourt, résidente en pharmacie, CHUL du CHUQ

Révisé par : Marie-Eve Lavoie, pharmacienne, CHUL du CHUQ

Références :

- 1- Barton J. Atomoxetine : a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child* 2005; 90 (Suppl 1): i26-i29.
- 2- Eli Lilly Canada Inc. (page consultée le 27 juillet 2005) Strattera^{MD} Informations importantes sur la posologie et l'innocuité [en ligne] Adresse URL : <http://www.lilly.ca/french/searchable/cons/adhd1.pdf>
- 3- Eli Lilly. Monographie de Atomoxétine HCl (Strattera^{MD}). Indianapolis, Etats-Unis. 15 décembre 2004.
- 4- Lacy, Charles F, et coll. Drug Information Handbook, 12th edition, Hudson, Lexi-Comp Inc. 2004
- 5- Corman SL, Fedutes BA, Culley CM. Atomoxetine: The first nonstimulant for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61:2391-9.
- 6- Witcher JW, Long A, Smith B et coll. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13 (1):53-63.
- 7- Spencer T, Biederman J, Wilens T, et coll. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155(5):693-5.
- 8- Michelson D, Adler L, Spencer T, et coll. Atomoxetine in adults with ADHD : two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003; 53:112-20.
- 9- Kratochvil CJ, Bohac D, Harrington M, et coll. An open-label trial of tomoxetine in pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11(2):167-70.
- 10- Michelson D, Faries D, Wernicke J, et coll. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108 (5):83-91.
- 11- Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, et coll. 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.
- 12- Michelson D, Allen AJ, Busner J, et coll. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1896-1901.
- 13- Kelsey D, Sumner CR, Casat CD, et coll. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004; 114:e1-e8.
- 14- Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, et coll. Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002; 110:e75.
- 15- Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, et coll. A prospective, multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13:249-57.
- 16- Adler LA, Spencer TJ, Milton DR, et coll. Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (3):294-9.
- 17- Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J, et coll. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:240-8.
- 18- Wernicker JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 12):50-5.
- 19- Régie de l'assurance maladie du Québec, Liste de médicaments assurés, édition 15.
- 20- McKesson Canada, Liste de prix, 2005.

