

## **Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis**

Samuele Cortese, Nicoletta Adamo, Cinzia Del Giovane, Christina Mohr-Jensen, Adrian J Hayes, Sara Carucci, Lauren Z Atkinson, Luca Tessari, Tobias Banaschewski, David Coghill, Chris Hollis, Emily Simonoff, Alessandro Zuddas, Corrado Barbui, Marianna Purgato, Hans-Christoph Steinhausen, Farhad Shokraneh, Jun Xia, Andrea Cipriani

Lancet Psychiatry 2018; 5: 727–38 Published Online August 7, 2018  
[http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)

EUNETHYDIS (European Network for Hyperkinetic Disorders), le groupe d'experts Européens sur le TDAH, a publié cet été un article majeur sur l'efficacité et la tolérance des traitements médicamenteux chez l'enfant et l'adulte. Le Docteur Samuele Cortese<sup>1</sup> a signé plusieurs articles de qualité sur des méta-analyses dans le domaine.

Cette étude ambitieuse avait pour but d'apporter des informations claires sur le bénéfice et la sécurité associés aux traitements psychostimulants (méthylphénidate, dexamphétamine et modafinil) et non-psychostimulants (atomoxétine, clonidine, guanfacine et bupropion) du TDAH tant chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte. Il faut noter que plusieurs de ces molécules n'ont pas en France ou ailleurs ne sont pas autorisées pour le traitement du TDAH. L'approche méthodologique a d'abord consisté à rechercher dans plusieurs bases de données les essais randomisés contrôlés et en double aveugle publiés ou pas. Ces études devaient comparer au moins deux molécules entre elles et comporter si possible un groupe recevant un placebo. Les variables étudiées étaient l'efficacité sur les symptômes du TDAH (jugée par les enseignants et les cliniciens) et la tolérance (ici le nombre de patients sortis d'étude pour des effets indésirables) des molécules à 12 semaines, car les données à 26 semaines et 52 semaines étaient insuffisantes. Les auteurs ont retenu 133 études : 81 chez l'enfant et l'adolescent, 51 chez l'adulte et une sur les deux groupes d'âge. L'efficacité à 12 semaines a été évaluée sur 10.068 enfants et adolescents et sur 8.131

---

<sup>1</sup> Center for Innovation in Mental Health, Academic Unit of Psychology, and Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

adultes. La tolérance a été évaluée sur 11.018 enfants et adolescents et sur 5.362 adultes.

Les résultats montrent qu'à 12 semaines et chez les enfants et les adolescents, les cliniciens ont jugé toutes les molécules plus efficaces que le placebo alors que les enseignants ont jugé que seuls le méthylphénidate et le modafinil étaient plus efficaces que le placebo. Chez les adultes, les évaluations des cliniciens ont permis de classer par ordre d'efficacité décroissante les amphétamines, le méthylphénidate, le bupropion et l'atomoxétine ; le modafinil ne montrant pas d'efficacité significative. Bien évidemment, la tolérance de toutes les molécules était globalement moins bonne que celle du placebo : les amphétamines dans les deux groupes d'âge, la guanfacine chez les enfants et les adolescents seulement, l'atomoxétine, le méthylphénidate et le modafinil chez les adultes seulement. Les comparaisons face-à-face sur les évaluations des cliniciens ont montré que les amphétamines étaient plus efficaces que chacune des autres molécules (modafinil, atomoxétine et méthylphénidate) dans les deux groupes d'âge.

Au total, cette étude permet d'argumenter le choix des molécules auprès des cliniciens, des patients et des pouvoirs publics. En première intention à court terme (12 semaines), le méthylphénidate est apparu comme le plus efficace et mieux toléré chez les enfants et les adolescents, et les amphétamines chez les adultes. Ces résultats vont dans le sens des recommandations internationales sur le traitement du TDAH dont plusieurs ont été mises à jour en 2018 dont celles du CADDRA au Canada et du NICE au Royaume-Uni.

Rappelons qu'à ce jour en France, seul le méthylphénidate est autorisé sous quatre spécialités différentes pour le traitement du TDAH chez l'enfant et l'adolescent. L'atomoxétine est disponible uniquement sur Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Une amphétamine à libération immédiate est disponible uniquement sur ATU pour les patients étrangers déjà traités vivant en France (principe de la continuité de soins) ou pour les patients qui ont participé à une étude randomisée en double aveugle en France comportant un groupe traité par amphétamine. Aucune spécialité ne dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le TDAH chez l'adulte.

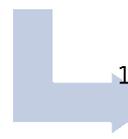
387 références (industrie pharmaceutique, registres d'essais cliniques, contact direct avec des auteurs) plus 9561 références (bases de données bibliographiques)



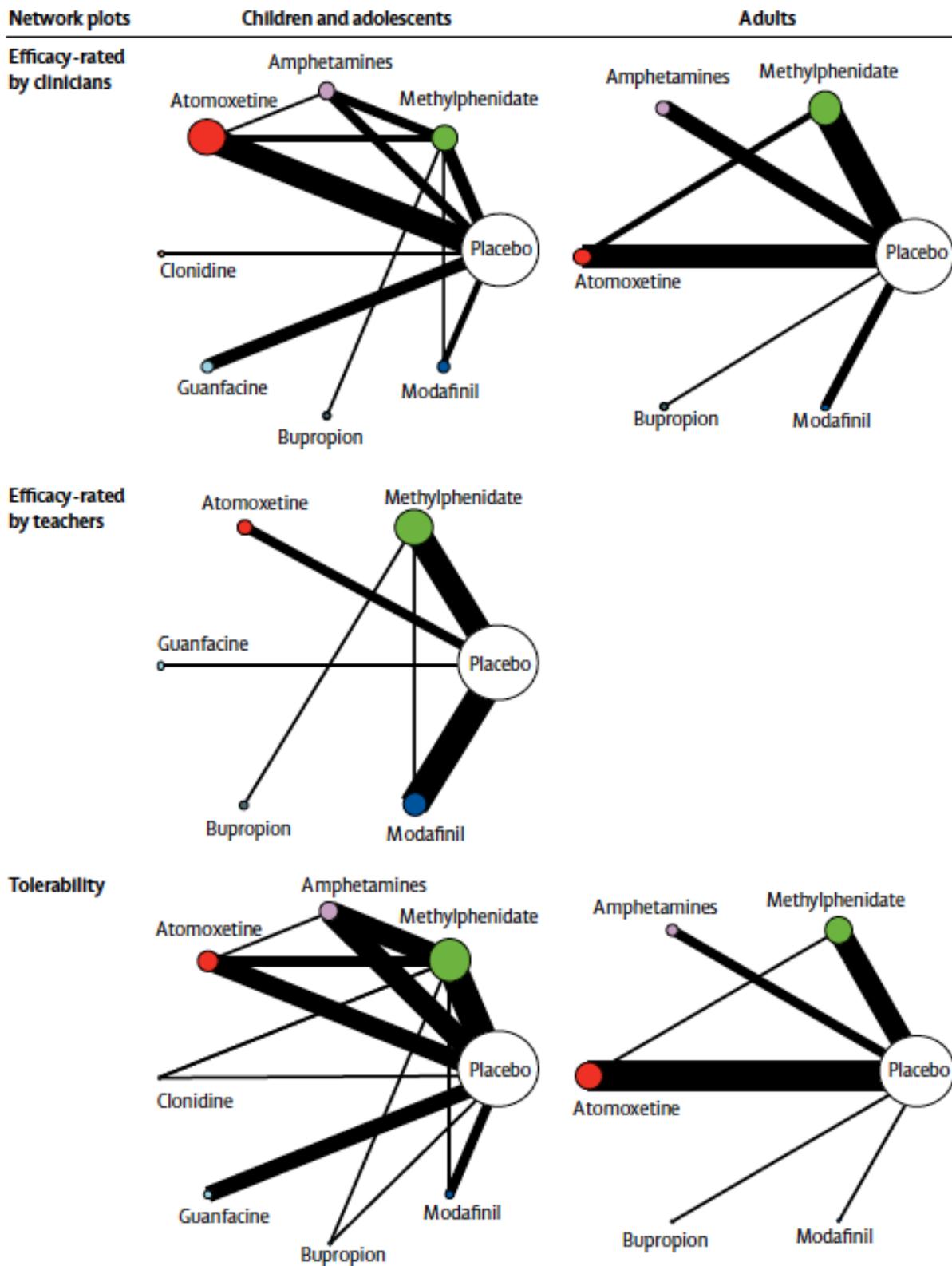
9948 références examinées (6423 ne remplissant pas les critères de sélections)



3525 articles lus (2861 ne remplissant pas les critères de sélection)



133 études randomisées contrôlées incluses dans la méta-analyse, citées dans 664 références



**Figure 2 de Cortese et al. (2018):** La largeur des lignes est proportionnelle au nombre d'essais comparant chaque paire de traitements, et le diamètre des cercles est proportionnel au nombre de patients inclus dans les essais. Le nombre d'essais pour les paires de traitements va de 22 (par ex., pour les études sur la tolérance du méthylphénidate contre placebo chez les enfants et les adolescents) à 1 (pour les comparaisons multiples).