

Folia Pharmacotherapeutica mai 2022

## La lisdexamfétamine, une nouvelle option thérapeutique chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH

- Selon le RCP, la lisdexamfétamine, une prodrogue de la dexamphétamine, est indiquée dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les enfants âgés de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante au méthylphénidate. Selon le RCP, le traitement doit être supervisé par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.
- Les études contrôlées par placebo sur l'efficacité de la lisdexamfétamine chez l'enfant et l'adolescent sont limitées. Chez les enfants et les adolescents sans échec préalable du méthylphénidate, on constate un effet plus important sur les symptômes du TDAH avec la lisdexamfétamine, par rapport au placebo. Il n'est pas clair si cet effet influence aussi positivement la qualité de vie.
- Seule une étude randomisée a évalué le groupe cible pour lequel la lisdexamfétamine est autorisée (patients dont le traitement par méthylphénidate a échoué). Dans cette étude ayant comparé la lisdexamfétamine à l'atomoxétine, la lisdexamfétamine a été associée à une amélioration plus rapide des symptômes du TDAH.
- Toutes les études randomisées avec la lisdexamfétamine sont de très courte durée (maximum 5 semaines de traitement à une dose stable), alors que les médicaments du TDAH sont souvent pris pendant plusieurs années.
- Chez l'enfant et l'adolescent, la lisdexamfétamine provoque très fréquemment les effets indésirables suivants : diminution de l'appétit, perte de poids, insomnie, céphalées et douleurs abdominales hautes. Le taux d'abandon en raison d'effets indésirables est plus élevé qu'avec le placebo.
- Bien que la lisdexamfétamine soit commercialisée à l'étranger depuis un certain temps, des questions subsistent quant à son innocuité, notamment en ce qui concerne les effets indésirables cardiovasculaires et psychiatriques tels que les idées/comportements suicidaires et la psychose. Des recherches complémentaires sont nécessaires.
- Le traitement par lisdexamfétamine est associé à une perte de poids cliniquement pertinente chez une petite proportion d'enfants et d'adolescents ; cela peut être une raison d'interrompre le traitement. Un retard de croissance peut également se produire pendant le traitement, sans preuve d'un effet négatif sur la taille adulte finale.
- En termes de réglementation, la lisdexamfétamine est assimilée aux stupéfiants et un risque de mésusage et d'abus ne peut être exclu.

### Introduction

La lisdexamfétamine, qui fait partie des dérivés de l'amphétamine, est utilisée dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). La lisdexamfétamine est une **prodrogue** pharmacologiquement inactive **de la dexamphétamine**, un sympathomimétique qui stimule le système nerveux central. Après prise orale, la lisdexamfétamine est hydrolysée en dexamphétamine, qui est responsable de l'action pharmacologique.<sup>1</sup> La concentration maximale de dexamphétamine est atteinte 3,5 heures après la prise.<sup>2</sup>

Jusqu'à récemment, la dexamphétamine en préparation magistrale était le seul dérivé de l'amphétamine disponible en Belgique. Depuis septembre 2021, la lisdexamfétamine est également commercialisée sous le nom de spécialité Elvanse® (non remboursée, situation au 20/04/2022). Dans d'autres pays, la lisdexamfétamine est sur le marché depuis un certain temps, aux États-Unis depuis 2007.

Selon le RCP, la lisdexamfétamine est indiquée chez les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents atteints du *trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité* (TDAH), **lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante**. Elle doit être prescrite sous la

supervision d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent.<sup>1</sup> La lisdexamfétamine est un médicament assimilé aux stupéfiants, faisant l'objet d'une **réglementation similaire à celle des stupéfiants** (voir Répertoire 2.9.1).

## Profil d'efficacité

Parmi les études randomisées en double aveugle ayant évalué la lisdexamfétamine chez des enfants et des adolescents atteints de TDAH, une seule a été menée dans le groupe cible pour lequel la lisdexamfétamine est indiquée, à savoir les enfants et les adolescents qui ne répondent pas de manière adéquate au méthylphénidate.

Concernant les études qui ont évalué la lisdexamfétamine chez **des enfants et des adolescents atteints de TDAH en général** (donc pas spécifiquement dans le groupe non répondeur au méthylphénidate)<sup>3, 4</sup>, voici ce que l'on peut noter :

- Les participants devaient être atteints d'une forme modérée à sévère de TDAH (score d'au moins 28 points sur une échelle d'évaluation du TDAH, allant de 0 à 54) pour être éligibles à l'étude. Étaient exclues les personnes présentant une maladie cardiovasculaire, une comorbidité psychiatrique, des tics ou le syndrome de la Tourette, ou un risque de suicide.
- Les études duraient maximum 8 semaines, en incluant la période d'ajustement posologique, et le traitement à dose stable durait maximum 5 semaines.<sup>5</sup>
- La lisdexamfétamine a apporté une amélioration significativement plus importante des symptômes selon le jugement de l'investigateur (critère d'évaluation primaire dans la plupart des études) et une plus grande probabilité de réponse (critère d'évaluation secondaire) par rapport au placebo.
- L'effet sur la qualité de vie a rarement été rapporté. Dans la seule étude ayant évalué ce critère, on a observé une légère amélioration de la qualité de vie tant dans le groupe lisdexamfétamine que dans le groupe placebo.
- Les résultats des études comparatives avec le méthylphénidate n'étaient pas univoques. Une étude a trouvé un effet plus important avec la lisdexamfétamine qu'avec le méthylphénidate chez les enfants et les adolescents (bénéfice supplémentaire de 5,6 points en moyenne, sur une échelle de 0 à 54 points), mais le taux d'abandon étant élevé (>40%), les résultats sont difficiles à interpréter.<sup>6</sup> Dans les études menées chez des adolescents, le bénéfice était plus limité et pas toujours statistiquement significatif (bénéfice supplémentaire de 2,1 à 3,4 points en moyenne, par rapport au méthylphénidate).<sup>7</sup> Une méta-analyse ayant regroupé les études menées chez les enfants et les adolescents a montré un meilleur effet avec la lisdexamfétamine, par rapport au méthylphénidate.<sup>3</sup>
- Pour plus de détails, voir le tableau récapitulatif dans + plus d'infos.



- Dans la synthèse méthodique de Cortese et al.<sup>3</sup>, la lisdexamfétamine a été associée à un effet important sur les symptômes selon l'investigateur, par rapport au placebo (ADHD-RS-IV : DMS - 1,10 ; IC à 95% -1,42 à -0,78), et une plus grande probabilité d'amélioration selon le médecin, par rapport au méthylphénidate (RC 1,65 ; IC à 95% 1,14 à 2,39).

- Deux RCT (Giblin 2011 et Wigal 2009), qui n'ont pas été incluses dans la synthèse méthodique de Cortese mais qui ont été incluses dans une *Cochrane Review*<sup>4</sup>, incluaient seulement les enfants qui avaient bien répondu à une optimisation de la dose de lisdexamfétamine avant la randomisation. Ainsi conçues, ces RCT aboutissent à une surestimation de l'efficacité par rapport au placebo, et elles ne sont donc pas discutées ici.

- Pour les résultats des différentes études, voir le tableau ci-dessous.

Tableau : études<sup>3</sup> sur la lisdexamfétamine chez les enfants de  $\geq 6$  ans et les adolescents

Étude	Population	Interventions,	Résultats
-------	------------	----------------	-----------

		<b>conception de l'étude, durée</b>	
Biederman 2007 <sup>8</sup>	n = 290 6 - 12 ans  64% n'avaient pas pris de médicaments contre le TDAH antérieurement ou y avaient répondu de manière inadéquate	LDX 30-50-70 mg PLAC  RCT en double aveugle, 4 semaines  suivi 79%	<b>ADHD-RS-IV (critère d'évaluation primaire) :</b> LDX max - 26 ; PLAC - 6 ; p< 0.001 (représentation graphique)  <b>CGI-I :</b> LDX environ - 1,5 versus PLAC 0 ; p< 0,001 (représentation graphique)
Findling 2011 <sup>9</sup>	n = 314 13-17 ans  Critères d'exclusion : notamment échec d'amphétamines, ou patients déjà sous contrôle avec des médicaments du TDAH	LDX 30-50-70 mg PLAC  RCT en double aveugle, 4 semaines  suivi 84% (LDX 83% vs PLAC 87%)	<b>ADHD-RS-IV (critère d'évaluation primaire) :</b> LDX 30mg - 18,3 ; LDX 50mg - 21,1 ; LDX 70mg - 20,7 ; PLAC - 12,8 LDX vs PLAC : respectivement - 5,5 (- 9,7 à - 1,3) ; - 8,3 (- 12,5 à - 4,1) ; - 7,9 (- 12,1 à - 3,8)  <b>nette à très nette amélioration (CGI-I 1 ou 2) :</b> LDX 69% ; PLAC 40% (p< 0,001)  <b>YQOL-R :</b> Score de base : LDX 79,5 ; PLAC 79,2 Mesure finale : LDX 81,2 ; PLAC 81,3 LDX vs PLAC non SS
Coghill 2013 <sup>6, 10</sup>	n = 336 6 -17 ans  Critères d'exclusion : notamment échec du MPH, ou patients déjà sous contrôle avec des médicaments du TDAH	LDX 30-70 mg MPH OROS 18-54 mg PLAC  RCT en double aveugle, 7 semaines suivi 58% (LDX 71%, MPH 66%, PLAC 38%)	<b>ADHD-RS-IV (critère d'évaluation primaire) :</b> LDX - 24,3 ; MPH - 18,7 ; PLAC - 5,7 LDX vs PLAC : - 18,6 (- 21,5 à - 15,7) MPH vs PLAC : - 13,0 (- 15,9 à - 10,2) LDX vs MPH : - 5,6 (- 8,4 à - 2,7)  <b>amélioration au CGI :</b> LDX 78% ; MPH 61% ; PLAC 14% LDX vs PLAC : 63,6% (53,0 à 74,1) MPH vs PLAC : 46,2% (34,6 à 57,7) LDX vs MPH : 17,4% (5,0 à 29,8)  <b>Réponse</b> (réduction $\geq$ 30% du score ADHD-RS-IV et nette à très nette amélioration au CGI-I) : LDX vs PLAC : 63,5% (53,0 à 74,1) MPH vs PLAC : 45,2% (33,9 à 56,5) LDX vs MPH : 18,3% (5,4 à 31,3)
Newcorn 2017 <sup>7, 11</sup>	n = 464 13-17 ans  Critères d'exclusion : notamment échec du MPH ou d'amphétamines, ou patients déjà sous contrôle avec des médicaments du TDAH	LDX 30-70 mg MPH OROS 18-72 mg PLAC  RCT en double aveugle, 8 semaines  suivi 82%	<b>ADHD-RS-IV (critère d'évaluation primaire) :</b> LXD - 25,6 ; MPH - 23,5 ; PLAC - 13,4 LDX vs PLAC : - 12,2 (- 15,1 à - 9,4) ; ES - 1,16 MPH vs PLAC : - 10,1 (- 13,0 à - 7,3) ; ES - 0,97 LDX vs MPH : - 2,1 (- 4,3 à + 0,2) ; ES - 0,20  <b>nette à très nette amélioration au CGI-I :</b> LDX 83% ; MPH 81% ; PLAC

			35% LDX vs MPH : p= 0,616 LDX vs PLAC : p< 0,0001 MPH vs PLAC : p< 0,0001
Newcorn 2017 <sup>12</sup>	n = 549  13-17 ans  Critères d'exclusion : notamment échec du MPH ou d'amphétamines, ou patients déjà sous contrôle avec des médicaments du TDAH	LDX 30-70 mg MPH OROS 18-72 mg PLAC  RCT en double aveugle, 6 semaines  suivi 83%	<b>ADHD-RS-IV (critère d'évaluation primaire) :</b> LDX - 25,4 ; MPH - 22,1 ; PLAC - 17 LDX vs PLAC : - 8,5 (- 11 à - 6) ; ES - 0,82 MPH vs PLAC : - 5,1 (- 7,6 à - 2,6) ; ES - 0,50 LDX vs MPH : - 3,4 (- 5,4 à - 1,3) ; ES - 0,33  <b>nette à très nette amélioration au CGI-I :</b> LDX 81% ; MPH 71 % ; PLAC 50% LDX vs PLAC : p< 0,0001 MPH vs PLAC : p< 0,0002 LDX vs MPH : p = 0,0188

n = nombre de participants ; LDX = lisdexamfétamine ; MPH = méthylphénidate ; PLAC = placebo ; ADHD-RS-IV = *ADHD Rating Scale - investigator* (échelle allant de 0 à 54, plus le score est élevé, plus il y a de symptômes) ; YQOL-R = *Youth Quality of Life-Research Version* (échelle allant de 0 à 100, plus le score est élevé, plus la qualité de vie est meilleure selon le jugement de l'adolescent) ; SS = statistiquement significatif ; ES = *effect size* (ampleur de l'effet)

Aucune étude clinique comparative entre la lisdexamfétamine et la dexamphétamine n'a été trouvée.

En ce qui concerne l'efficacité à **long terme** de la lisdexamfétamine, nos sources mentionnent quelques études de suivi non randomisées, ayant une durée de suivi de 1 à 2 ans. Environ 2 participants sur 3 ayant initialement bien répondu à la lisdexamfétamine restaient répondeurs pendant le traitement d'entretien. Le taux d'abandon était important dans ces études.

- Parmi les 272 enfants (6-12 ans) ayant fait l'objet d'un suivi en protocole ouvert pendant 1 an<sup>2, 13, 14</sup>, 54% ont terminé l'étude. Parmi les enfants ayant bien répondu à la lisdexamfétamine lors de la phase initiale, 63% sont restés répondeurs. Parmi les enfants entrés en rémission lors de la phase initiale, 46% le sont restés jusqu'à la fin de l'étude.
- Parmi les 314 enfants et adolescents (6-17 ans) ayant fait l'objet d'un suivi en protocole ouvert pendant 2 ans<sup>15</sup>, 61% ont terminé l'étude. La dernière mesure de suivi en cours de traitement (*last on treatment analysis*) relevait 69% de répondeurs (nette à très nette amélioration et réduction  $\geq 50\%$  du score ADHD-RS-IV). Le pourcentage de participants répondeurs durables n'était pas documenté.
- Le suivi a été arrêté principalement en raison du taux d'abandon des participants et des effets indésirables survenus. Les effets indésirables qui ont le plus souvent conduit à l'abandon du traitement étaient l'agressivité, l'irritabilité, la perte d'appétit, l'humeur dépressive, les tics, l'insomnie, l'apathie, la tachycardie et la perte de poids.<sup>2, 13-15</sup> Dans trois cas, le traitement a été arrêté en raison d'un effet indésirable grave : un cas d'arythmie, un cas de syncope et une tentative de suicide.<sup>15</sup>

Une étude a constaté significativement plus d'échecs thérapeutiques six semaines après **l'interruption brutale du traitement d'entretien** par la lisdexamfétamine.



Une étude en double aveugle<sup>16</sup> a randomisé des enfants et des adolescents (n =153), après 26 semaines de traitement d'entretien par lisdexamfétamine, entre la poursuite du traitement et un passage au placebo. Six semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux, un échec thérapeutique (augmentation d'au moins 50% du score symptomatique + aggravation selon l'échelle *Clinical Global Impression*) est constaté chez 67,5% des participants qui étaient passés au placebo, contre 16% des participants dont le traitement par lisdexamfétamine avait été poursuivi. Les sous-scores d'un questionnaire évaluant la qualité de vie s'étaient dégradés dans le groupe placebo, mais pas dans le groupe dont le traitement par lisdexamfétamine avait été poursuivi.<sup>17</sup>

Le profil d'efficacité de la lisdexamfétamine **en cas d'échec du méthylphénidate** est très peu étayé :

- Une RCT en double aveugle a comparé la lisdexamfétamine à l'atomoxétine chez 267 enfants et adolescents ne répondant pas suffisamment au méthylphénidate (voir + plus d'infos). La durée du traitement était de 9 semaines, dont 4 semaines d'ajustement posologique. Un enfant sur quatre a quitté l'étude prématurément dans les deux groupes de traitement. Le délai de réponse (critère d'évaluation primaire) était significativement plus court avec la lisdexamfétamine qu'avec l'atomoxétine : délai médian de respectivement 12 et 21 jours. À la fin du traitement, les résultats des critères d'évaluation secondaires étaient également en faveur de la lisdexamfétamine : amélioration plus nette des symptômes de TDAH selon le médecin-investigateur (effet modéré), plus grand nombre de répondeurs (73% contre 50%), plus grand nombre d'enfants en rémission (61% contre 46%) et plus grand bénéfice en termes de fonctionnement/comportement selon les parents (effet faible).<sup>18 19, 20</sup> L'effet sur la qualité de vie n'était pas documenté.
- Une analyse *a posteriori*<sup>8b</sup> d'une autre RCT contrôlée par placebo a évalué l'effet de la lisdexamfétamine dans le sous-groupe de 26 enfants dont le traitement au méthylphénidate avait échoué. Après quatre semaines, une amélioration plus importante des symptômes de TDAH a été observée dans ce sous-groupe avec la lisdexamfétamine, par rapport au placebo (voir + plus d'infos). Cette étude était toutefois de très faible qualité.<sup>21</sup>



Tableau : études ayant évalué l'efficacité de la lisdexamfétamine chez des enfants et des adolescents ne répondant pas suffisamment au méthylphénidate<sup>21</sup>

Étude	Population	Comparaison, conception et durée de l'étude	Résultats
Dittmann 2013 <sup>18</sup> , Dittmann 2014 <sup>19</sup> , Nagy 2015 <sup>20</sup>	n = 267 6-17 ans  réponse insuffisante au MPH	LDX 30-70 mg vs ATX (max. 100 mg)  RCT en double aveugle, 9 semaines (4 semaines d'ajustement posologique)  suivi 75%	<b>Délaï de réponse (critère d'évaluation primaire, amélioration de <math>\geq 50\%</math> sur l'ADHD-RS-IV ou le CGI-I 1 ou 2) :</b> Délaï médian LDX 12 jours vs ATX 21 jours (p = 0,001)  <b>ADHD-RS-IV :</b> LDX - 26,3 ; ATX - 19,4 LDX vs ATX - 6,59 (- 9,3 à - 3,6) ; ES 0,56  <b>WFIRS-P :</b> LDX - 0,37 ; ATX - 0,30 LDX vs ATX ES 0,27 ; p=0,046  <b>Réponse</b> (amélioration de $\geq 50\%$ sur l'ADHD-RS-IV) : LDX 73% vs ATX 50% (p<0,01)  <b>Rémission :</b> 60,7% vs 46,3% (pas de valeur p)
Jain 2011 <sup>8b</sup>	n = 26 6-12 ans  réponse insuffisante au MPH	LDX 30-70 mg vs PLAC ; 4 semaines  Analyse <i>a posteriori</i> de la RCT Biederman <sup>8</sup>	<b>Réponse</b> (amélioration de $\geq 30\%$ sur l'ADHD-RS-IV et le CGI-I 1 ou 2) : LDX 79% vs PLAC 43%  <b>Rémission :</b> LDX 63% vs PLAC 14%

n= nombre de participants ; LDX= lisdexamfétamine ; ATX= atomoxétine ; MPH= méthylphénidate ; PLAC= placebo ; ADHD-RS-IV = *ADHD Rating Scale - investigator* (échelle allant de 0 à 54, plus le score est élevé, plus il y a de symptômes) ; CGI-I= *Clinical Global Impression of Improvement* ; WFIRS-P= *Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent* (échelle allant de 0 à 3, plus le score est élevé, plus la gêne fonctionnelle est importante) ; ES= *effect size* (ampleur de l'effet)

## Profil d'innocuité

### Effets indésirables<sup>1</sup>

- Une **diminution de l'appétit, une perte de poids, de l'insomnie, des céphalées et des douleurs abdominales hautes** sont très fréquentes avec la lisdexamfétamine (chez >10% des enfants et des adolescents).  
Effets indésirables fréquents (1-10%) : sensations vertigineuses, somnolence, tachycardie, sécheresse buccale, irritabilité, fatigue et fièvre.  
Chez les enfants, effets indésirables fréquents : tics, labilité émotionnelle, agressivité, constipation, rash ; chez les adolescents : anxiété, dépression, agitation, tremblements, palpitations, dyspnée, sensation de nervosité.  
Selon une méta-analyse en réseau, la lisdexamfétamine a été arrêtée plus fréquemment en raison d'effets indésirables par rapport au placebo.<sup>3</sup>
- Une **augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque a été** observée, aussi bien dans des études randomisées en double aveugle que dans des études de suivi en protocole ouvert.<sup>3, 14, 15, 18</sup> Chez une petite proportion d'enfants et d'adolescents, cette augmentation semblait avoir un impact clinique.
- Un **retard de croissance** a été observé pendant le traitement avec la lisdexamfétamine, mais aucune donnée n'a été trouvée concernant l'influence du traitement sur la taille adulte définitive.
- Les **effets indésirables cardiovasculaires** suivants ont été rapportés chez des enfants et/ou des adolescents prenant de la lisdexamfétamine : mort subite cardiaque, cardiomyopathie, syncope,

arythmie, phénomène de Raynaud, AVC. Les données ne permettent pas d'évaluer la relation de causalité. Des effets indésirables cardiovasculaires graves ont été observés suite à la prise de stimulants principalement, mais pas exclusivement, chez des enfants et des adolescents présentant des anomalies cardiaques.<sup>22, 23</sup>



Dans une étude de pharmacovigilance américaine<sup>23</sup> ayant utilisé la *US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System pharmacovigilance database (FAERS, notifications de cas entre le 1er juillet 2015 et le 30 avril 2019)*, un cas d'AVC a été signalé (avec hospitalisation pendant 35 jours) chez un garçon de 10 ans en bonne santé qui avait utilisé 20 mg de lisdexamfétamine par jour pendant deux semaines. Une recherche supplémentaire effectuée par les auteurs dans la base de données de la FDA a permis de trouver au total 7 notifications de cas d'AVC chez des enfants et des adolescents, mais les données ne permettaient pas de vérifier l'existence d'une relation causale.

- Un **comportement agressif, un comportement hostile et des idées/comportements suicidaires** ont été signalés avec la lisdexamfétamine.<sup>24</sup> Selon des études non randomisées, l'utilisation de la lisdexamfétamine (et d'autres stimulants) chez les adolescents est associée à une incidence accrue de **psychose**.<sup>23, 25, 26</sup> Il n'est pas possible de déduire une relation causale de ce type d'études.



- Dans une vaste étude de cohorte (n = 337 919)<sup>25, 26</sup> chez des adolescents et jeunes adultes atteints de TDAH (âgés de 13 à 25 ans) à qui l'on avait prescrit du méthylphénidate ou une amphétamine (notamment la lisdexamfétamine), l'incidence de psychose était de 1 sur 660. La psychose apparaissait dans un délai médian de 4 mois. Dans cette étude, le risque était plus élevé avec la lisdexamfétamine qu'avec le méthylphénidate à longue durée d'action (RC 1,54 ; IC à 95% 1,10 à 2,16).
- Une étude de sécurité post-commercialisation sur l'incidence de la suicidalité, de la psychose et de l'abus associés à l'utilisation de stimulants (notamment la lisdexamfétamine) devait être achevée en octobre 2019, mais aucun résultat n'est disponible dans ClinicalTrials.gov (Identifiant : NCT04132557, consulté le 09/02/2022).

- Il semblerait que les stimulants **abaissent le seuil convulsif**, même chez les enfants et les adolescents sans antécédents d'anomalies EEG. Dans les études cliniques avec la lisdexamfétamine, les sujets épileptiques ont été exclus par précaution.<sup>22</sup>
- La lisdexamfétamine peut provoquer des sensations vertigineuses, une somnolence et des troubles visuels, notamment des difficultés d'accommodation et une vision floue. Ces effets indésirables peuvent avoir une influence modérée sur l'**aptitude à conduire des véhicules** et à utiliser des machines.<sup>1</sup> Chez les adolescents (et les adultes) conduisant un véhicule ou apprenant à conduire, la possibilité d'utiliser la dexamphétamine ou la lisdexamfétamine dans le traitement du TDAH est limitée par l'article 37bis de la loi sur la circulation routière, contrairement au méthylphénidate.<sup>27</sup>



Selon l'article 37bis de la loi sur la circulation routière, la conduite d'un véhicule (ou d'une monture) dans un lieu public, ou l'accompagnement d'un conducteur en vue de l'apprentissage, est passible d'une amende lorsque l'analyse salivaire ou l'analyse sanguine fait apparaître la présence d'amphétamines.

## Grossesse et allaitement<sup>28-30</sup>

- Nos sources concernant la grossesse et l'allaitement documentent la dexamphétamine, mais pas la lisdexamfétamine.
- Grossesse : la dexamphétamine n'a pas été associée à des anomalies congénitales ou d'autres effets néfastes, mais les données sont rares. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né en cas d'utilisation en fin de grossesse. La consommation d'amphétamines à des fins récréatives a été associée à un risque accru (dose-dépendant) de naissance prématurée et un effet sur la croissance et le poids de naissance.
- Allaitement : la dexamphétamine n'a pas été associée à des effets néfastes chez l'enfant allaité, mais les données sont rares. En cas d'utilisation pendant la période d'allaitement, il faut être attentif à

l'apparition d'agitation, d'insomnie, d'une diminution de l'appétit et d'un ralentissement de la croissance chez l'enfant.

### Contre-indications, précautions particulières, interactions<sup>1</sup>

- La lisdexamfétamine est **contre-indiquée** dans les cas suivants : hypersensibilité aux sympathomimétiques, utilisation concomitante d'IMAO ou utilisation d'un tel traitement au cours des 14 jours précédents, hyperthyroïdie ou thyrotoxicose, états d'agitation, maladie cardiovasculaire symptomatique, artériosclérose à un stade avancé, hypertension modérée à sévère, glaucome.
- La **croissance**, l'**état cardiovasculaire** (pression artérielle et fréquence cardiaque) et l'**état psychiatrique** doivent être surveillés tout au long du traitement.
- L'utilisation de stimulants du système nerveux central, tels que la lisdexamfétamine, est déconseillée chez les enfants et les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues ou d'autres troubles cardiaques graves.
- En termes de réglementation, la lisdexamfétamine a été assimilée aux stupéfiants (voir Répertoire Intro.2.9.1). Comme pour toutes les amphétamines, il existe un risque d'**abus ou de mésusage**. La lisdexamfétamine a été développée dans l'espoir de réduire le risque d'abus (déjà connu pour la (dex)amphétamine), mais ce risque ne peut être exclu (voir + plus d'infos).<sup>2, 22, 27, 31</sup> Du matériel RMA (*activités de minimisation des risques*) est disponible pour les professionnels de la santé. Le RCP indique que les psychostimulants doivent être prescrits avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus médicamenteux ou de dépendance. Les signes d'intoxication chronique sont les suivants : dermatose, insomnie, irritabilité, hyperactivité, troubles de la personnalité, psychose.



– Une étude rétrospective<sup>32</sup> a examiné plus de 23 000 notifications (entre 2007 et 2012) rapportées au *National Poison Data System* des États-Unis. 294 cas d'abus et 322 cas de mésusage de la lisdexamfétamine ont été enregistrés. La plupart des cas d'abus et de mésusage concernaient des adolescents. Le risque d'abus ou de mésusage était plus élevé pour la dexamphétamine/amphétamine à longue durée d'action que pour la lisdexamfétamine (RC 1,9 (IC à 95% 1,7 à 2,2)). Cependant, le nombre de notifications concernant la lisdexamfétamine a augmenté au fil des ans, pour finalement dépasser en chiffres absolus le nombre de notifications concernant la dexamphétamine/amphétamine à longue durée d'action.

- En cas d'insuffisance rénale sévère, la dose ne doit pas dépasser 50 mg par jour.
- L'arrêt brutal après un traitement au long cours à fortes doses peut entraîner une fatigue extrême, une hyperphagie et une dépression.<sup>28, 33</sup>
- Les interactions suivantes sont mentionnées dans le RCP :
  - Risque de crise hypertensive en cas d'association avec les IMAO.
  - Diminution de l'efficacité des médicaments antihypertenseurs.
  - Risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS et les IRSN (concernant le syndrome sérotoninergique, voir Répertoire Intro.6.2.4).
  - Potentialisation de l'effet analgésique des opioïdes.
  - La lisdexamfétamine est un faible inhibiteur du CYP2D6 (voir le tableau Ic dans le Répertoire Intro.6.3).
  - Les médicaments qui modifient le pH urinaire influencent l'élimination des amphétamines : les médicaments qui acidifient les urines (p.ex. l'acide ascorbique) augmentent leur élimination, tandis que les médicaments qui alcalinisent les urines (p.ex. l'acétazolamide, bicarbonate de sodium) diminuent leur élimination, ce qui peut renforcer ou prolonger leur effet.

### Commentaire du CBIP

- Dans son rapport sur la Prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse du TDA/H, le **Conseil Supérieur de la Santé (CSS)** recommande la dexamphétamine pour les enfants et les adolescents lorsque le méthylphénidate est inefficace, de préférence sous forme de préparation à libération

prolongée. Au moment de la publication de ce rapport, une telle préparation n'existait pas en Belgique : la dexamphétamine n'était disponible que sous forme de préparation magistrale (libération normale) et la lisdexamfétamine n'était pas encore commercialisée. Pour son avis sur la dexamphétamine, le CSS s'est appuyé sur le guideline du NICE<sup>34</sup> et le guideline *Zorgstandaard ADHD* des Pays-Bas<sup>31</sup> (qui reprend les données probantes du NICE en ce qui concerne le traitement médicamenteux des enfants et des adolescents).

- Le choix du NICE en faveur des **stimulants** chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH repose notamment sur l'argument de leur **action plus rapide** par rapport aux autres médicaments du TDAH (p.ex. l'atomoxétine et la guanfacine). Le choix de recommander le méthylphénidate en première intention et la lisdexamfétamine seulement en cas d'échec du méthylphénidate, repose à la fois sur des données probantes, les expériences d'experts et les indications autorisées.<sup>34</sup> Le guideline du NICE, ainsi que les rapports des données probantes qui l'étayent, présentent toutefois un certain nombre de lacunes.



Le guideline du NICE est de qualité suffisante selon le groupe de travail du Conseil Supérieur de la Santé.<sup>27</sup> Remarquons toutefois que<sup>35</sup> :

- Des recommandations fortes ont été formulées sans tenir compte de la faible qualité et de la courte durée de traitement des études disponibles.
- Les analyses d'efficacité ont été limitées aux symptômes du TDAH et à la qualité de vie et ne prennent pas en compte d'autres critères d'évaluation pertinents, tels que le fonctionnement scolaire, la consommation de substances (*substance use*) et le comportement suicidaire.
- De nombreuses méta-analyses (plus de 300 pour les critères d'évaluation cliniques sélectionnés) ont été réalisées sans correction pour la multiplicité des mesures. En outre, la plupart des analyses sont basées sur une seule RCT.
- L'évaluation de la qualité des études n'a pas tenu compte du manque d'exactitude (découlant du faible nombre de patients inclus).
- L'innocuité est difficile à évaluer, étant donné que la majorité des études incluses étaient des études randomisées menées à court terme, alors que pour obtenir de telles informations, les données provenant d'études observationnelles à long terme et/ou à grande échelle, pourraient également être utiles.

- En ce qui concerne nos connaissances sur le profil d'efficacité de la lisdexamfétamine, plusieurs lacunes importantes subsistent :
  - Des **critères de sélection stricts** ont été appliqués dans les études. Ainsi, les participants devaient présenter au moins une forme modérée à sévère de TDAH et ne devaient pas souffrir de tics ou du syndrome de la Tourette, ni présenter des comorbidités psychiatriques, un risque de suicide ou des antécédents de crises d'épilepsie. Autre critère d'exclusion : la présence de facteurs de risque cardiovasculaires. Les résultats des études ne peuvent donc pas être extrapolés aux enfants présentant un tableau clinique moins prononcé et/ou une comorbidité.
  - En raison de la **courte durée des études** randomisées et du **taux d'abandon** élevé dans les études de suivi, les résultats sont difficiles à interpréter pour la pratique clinique.
  - Toutes les études ont observé une **amélioration** cliniquement pertinente **des symptômes** selon le médecin-investigateur, mais une amélioration des symptômes ne s'accompagne pas nécessairement d'une amélioration de la qualité de vie.<sup>36</sup> La qualité de vie de l'enfant ou de l'adolescent n'a été rapportée que dans une seule étude avec la lisdexamfétamine, et celle-ci n'a trouvé aucune différence par rapport au placebo. Il s'agit là d'un critère d'évaluation qui mériterait d'être mieux évalué.
  - Une seule étude randomisée a été trouvée **chez des enfants et des adolescents dont le traitement au méthylphénidate avait échoué** - le groupe cible pour lequel la lisdexamfétamine est autorisée - et elle était de courte durée. Le résultat positif de cette étude était une amélioration plus rapide avec la lisdexamfétamine qu'avec l'atomoxétine, aucune différence n'ayant été observée en termes d'effets indésirables.
- En ce qui concerne le **profil d'innocuité à long terme de la lisdexamfétamine**, des incertitudes subsistent quant au risque d'effets indésirables cardiovasculaires et psychiatriques graves, et au risque de retard de croissance. Le Conseil Supérieur de la Santé propose d'évaluer régulièrement

l'utilité du traitement médicamenteux et de prévoir éventuellement des pauses médicamenteuses. Selon le Conseil Supérieur de la Santé, le suivi peut être assuré par le médecin généraliste, avec une bonne interaction entre le spécialiste et le médecin généraliste et en prêtant attention aux aspects suivants : taille et poids, pouls et pression artérielle, tics, symptômes psychiatriques tels que morosité, anxiété, psychose.

- Le risque d'**abus** est connu avec tous les médicaments du TDAH. Il convient d'y être particulièrement vigilant avec les substances de type amphétamine.
- La prise en charge des enfants et des adolescents atteints de TDAH se concentre non seulement sur les symptômes mais aussi sur les problèmes associés et l'impact sur la vie quotidienne. Pour plus d'informations sur la **prise en charge du TDAH**, le site Web Trajet de soins TDA/H peut être consulté. Cet outil web, développé avec le soutien du Service Public Fédéral Santé publique, s'appuie sur les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé et les guides de pratique clinique internationaux sur le TDAH (adaptés au contexte belge).
- Pour plus d'informations sur les autres **médicaments du TDAH**, voir le Répertoire 10.4.

## Sources

- 1 Anonymous. Elvanse® - Résumé des Caractéristiques du Produit. 2021.
- 2 Anonymous. New drugs: lisdexamfetamine. Australian Prescriber 2013;36:1-2.doi: 10.1016/.
- 3 Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet 2018;5:727-38.doi:http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4
- 4 Punja S, Shamseer L, Hartling L, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD009996.doi:10.1002/14651858.CD009996.pub2
- 5 DTB. What place for lisdexamfetamine in children and adolescents with ADHD? Drug Ther Bull 2013;51:114-7.doi:10.1136/dtb.2013.10.0208
- 6 Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:1208-18.doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.012
- 7 Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, et al. Randomized, double-Blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Drugs 2017;31:999-1014.doi:10.1007/s40263-017-0468-2
- 8 Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, et al. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. 2007;29:450-63.doi:https://doi.org/10.1016/S0149-2918(07)80083-X
- 8b Jain R, Babcock T, Burtea T, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 2011;5:35. doi:https://doi.org/10.1186/1753-2000-5-35
- 9 Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50:395-405.doi:10.1016/j.jaac.2011.01.007
- 10 Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. CNS Drugs 2013;27:743-51.doi:10.1007/s40263-013-0086-6
- 11 U. S. National Library of Medicine. Identifier: NCT01552915. Effectiveness of Vyvanse compared to Concerta in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552915
- 12 U. S. National Library of Medicine. Identifier: NCT01552902. Effectiveness of Vyvanse compared to Concerta in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552902
- 13 Findling RL, Adeyi B, Chen G, et al. Clinical response and symptomatic remission in children treated with lisdexamfetamine dimesylate for attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectr 2010;15:559-68.doi:10.1017/S1092852900000535
- 14 Findling RL, Childress AC, Krishnan S, et al. Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectr 2008;13:614-20.doi:10.1017/s1092852900016898
- 15 Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, et al. Long-term safety and efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A phase IV, 2-Year, open-label study in Europe. CNS Drugs 2017;31:625-38.doi:10.1007/s40263-017-0443-y

- 16** Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:647-57.e1.doi:10.1016/j.jaac.2014.01.017
- 17** Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M, et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2014;28:1191-203.doi:10.1007/s40263-014-0193-z
- 18** Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013;27:1081-92.doi:10.1007/s40263-013-0104-8
- 19** Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2014;28:1059-69.doi:10.1007/s40263-014-0188-9
- 20** Nagy P, Häge A, Coghill DR, et al. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25:141-9.doi:10.1007/s00787-015-0718-0
- 21** NICE. Attention deficit hyperactivity disorder (update). [C] Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE Guideline NG87. March 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>
- 22** Krull KR. Pharmacology of drugs used to treat attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents UpToDate Jan 19, 2022.
- 23** FDA. Vyvanse pediatric postmarketing pharmacovigilance and drug utilization review. 2020. <https://www.fda.gov/media/142074/download>
- 24** Pozzi M, Carnovale C, Mazhar F, et al. Adverse drug reactions related to mood and emotion in pediatric patients treated for attention deficit/hyperactivity disorder: a comparative analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:386-92.doi:10.1097/JCP.0000000000001058
- 25** Moran LV, Ongur D, Hsu J, et al. Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. *N Engl J Med* 2019;380:1128-38.doi:10.1056/NEJMoa1813751
- 26** Worst Pills Best Pills. New Study Finds Higher Risk of Psychosis with Amphetamine Treatment for ADHD. Worst Pills Best Pills December 2019.
- 27** Conseil Supérieur de la Santé. Prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse du TDA/H Conseil Supérieur de la Santé mars 2021.
- 28** Anonymous. Martindale, The Complete Drug Reference.
- 29** Anonymous. Amfetaminen bij ADHD tijdens de zwangerschap. Bijwerkingencentrum lareb 2019.
- 30** Anonymous. Amfetaminen bij ADHD tijdens de borstvoedingsperiode Bijwerkingencentrum lareb 2019.
- 31** Agentschap Zorg en Gezondheid. Zorgstandaard ADHD - EBRO module - Medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren met ADHD. 04-02-2019.
- 32** Kaland ME, Klein-Schwartz W. Comparison of lisdexamfetamine and dextroamphetamine exposures reported to U.S. poison centers. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:477-85.doi:10.3109/15563650.2015.1027903
- 33** Anonymous. Farmacotherapeutisch Kompas.
- 34** NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE Guideline (NG87) March 2018.
- 35** Faltinsen E, Zwi M, Castells X, et al. Updated 2018 NICE guideline on pharmacological treatments for people with ADHD: a critical look. *BMJ Evid Based Med* 2019;24:99-102.doi:10.1136/bmjebm-2018-111110
- 36** Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2020;383:1050-6.doi:10.1056/NEJMra1917069

### **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.