

## Deux nouvelles amphétamines pour traiter le TDAH

Deux nouvelles amphétamines à libération prolongée ont été approuvées par la FDA des Etats-Unis pour le traitement, une fois par jour, du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les patients ≥6 ans : l'*Adzenys XR-ODT* (non commercialisé – F, CH, B), un comprimé à désagrégation orale, et le *Dyanavel XR* (non commercialisé – F, CH, B), une suspension orale.

**AMPHÉTAMINES POUR TRAITER LE TDAH** – Les amphétamines se sont généralement montrées aussi efficaces que le méthylphénidate (Ritaline et autres – F, CH; Rilatine – B) pour diminuer l'hyperactivité, l'impulsivité et l'inattention chez les enfants présentant un TDAH. Certains enfants qui n'ont pas répondu au méthylphénidate peuvent répondre à une amphétamine, et vice versa. Le sulfate d'amphétamine racémique (Evekeo – USA; non commercialisé – F, CH, B), les sels mixtes d'amphétamine (Adderall/–XR – USA; non commercialisé – F, CH, B), la dextroamphétamine (Dexedrine – USA; non commercialisé – F, CH, B) et le dymésylate de lisdexamfétamine (Elvanse – CH; non commercialisé – F, B), un promédicament oral de

### Quelques amphétamines pour traiter le TDAH

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Durée d'action	Posologie pédiatrique initiale (I) et thérapeutique (T) <sup>1</sup>	Coût <sup>2</sup>		
				France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
<b>Amphétamines<sup>3</sup></b>						
<b>Amphétamines d et l</b>						
Adzenys XR-ODT – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés orodispersibles à 3,1, 6,3, 9,4, 12,5, 15,7 et 18,8 mg <sup>4,5</sup>	10-12 h	6,3 mg/jour le matin (I) 6,3-18,8 mg/jour le matin (T) <sup>6</sup>	–	–	–
Dyanavel XR – USA; non commercialisé – F, CH, B	Suspension orale à 2,5 mg/ml en flacons de 464 ml <sup>7</sup>	13 h	2,5-5 mg/jour le matin (I) 2,5-20 mg chaque matin (T)	–	–	–
<b>Sulfate d'amphétamine racémique</b>						
Evekeo – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés sécables à 5 et 10 mg	10 h <sup>8</sup>	5 mg/jour le matin ou 2 x/jour (I) <sup>9</sup> 2,5-5 mg 2 x/jour (T)	–	–	–
<b>Mélange de sels d'amphétamine</b>						
<b>forme à libération immédiate</b>						
Adderall – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20 et 30 mg	4-6 h	5 mg 2 x par jour (I) <sup>9</sup> 10 mg 2 x/jour (T)	–	–	–
<b>forme à libération modifiée</b>						
Adderall XR – USA; non commercialisé – F, CH, B	Gélules à libération modifiée à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 mg <sup>10</sup>	10-12 h	5-10 mg/jour le matin (I) 30 mg/jour le matin (T)	–	–	–
<b>Dextroamphétamines<sup>11</sup></b>						
<b>formes à libération immédiate</b>						
Dexedrine – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à 5 et 10 mg	4-6 h	5 mg/jour le matin ou 2 x/jour (I) <sup>9</sup> 10 mg 2 x/jour (T)	–	–	–
Zenedi – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à 2,5, 5, 7, 10, 15, 20, 30 mg	4-6 h	5 mg chaque matin ou 2 x/jour (I) 10 mg 2 x/jour (T)	–	–	–
<b>forme à libération modifiée</b>						
Dexedrine Spansule – USA; non commercialisé – F, CH, B	Gélules retard à libération modifiée à 5, 10 et 15 mg <sup>12</sup>	6-8 h	5 mg chaque matin ou 2 x/jour (I) 15 mg 2 x par jour (T)	–	–	–
<b>Dimésylate de lisdexamfétamine<sup>13</sup></b>						
Elvanse – CH; non commercialisé – F, B	Gélules à 30, 50 et 70 mg	13-14 h <sup>13</sup>	30 mg chaque matin (I) 30-70 mg chaque matin (T)	–	127.35 (121.29)	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

ODT: comprimés oraux à désagrégation accélérée (*orally disintegrating tablets*)

1. Posologie pour enfants ≥6 ans.
2. Prix pour 30 jours de traitement à la posologie pédiatrique habituelle la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
3. La prise du médicament avec des molécules abaissant le pH gastro-intestinal comme l'acide ascorbique ou les jus de fruit diminue son absorption, et l'utilisation d'agents alcalinisants, comme le bicarbonate de sodium, augmente son absorption. Les médicaments qui acidifient l'urine peuvent augmenter l'excrétion des amphétamines et ceux qui l'alcalinisent peuvent la diminuer.
4. Ces dosages correspondent à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 mg de l'*Adderall XR*.
5. Le comprimé doit être placé sur la langue et avalé après qu'il se soit désagrégé. Il ne doit pas être écrasé ni mâché.
6. La posologie quotidienne maximum recommandée est de 18,8 mg pour les patients de 6-12 ans et de 12,5 mg pour les patients de 13-17 ans.
7. 2,5 mg d'amphétamine base est équivalent à 4 mg de sels mixtes d'amphétamine.
8. AC Childress et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:402.
9. La posologie initiale pour les enfants de 3-5 ans est de 2,5 mg 1 x/jour.
10. Le contenu de la capsule peut être dispersé sur un peu de compote de pommes et donné immédiatement.
11. Les dextroamphétamines sont approuvées par la FDA uniquement chez les enfants de 3-16 ans (formes à libération immédiate) ou les enfants de 6-16 ans (formes à libération prolongée).
12. Les gélules doivent être avalées entières, sans être écrasées ni mâchées.
13. Selon les déclarations du fabricant.

la dextroamphétamine, ont une durée d'action variable, mais semblent avoir une efficacité similaire.<sup>1,2</sup> Tous les stimulants utilisés pour traiter le TDAH font partie de l'annexe II des substances contrôlées par la DEA (*Drug Enforcement Administration*).

L'**Adzenys XR-ODT** est la première formulation orale en comprimés à désagrégation accélérée d'une amphétamine à libération prolongée disponible aux États-Unis. Les comprimés contiennent de l'amphétamine *d* et *l* dans une proportion de 3:1, sous forme de particules à libération immédiate (50%) et à libération prolongée (50%). L'homologation de l'**Adzenys XR-ODT** était basée sur des études pharmacocinétiques qui ont montré qu'avec l'**Adzenys XR-ODT**, les courbes des concentrations sériques par rapport au temps des amphétamines dextrogyre et lévogyre étaient virtuellement identiques à celles obtenues avec l'**Adderall XR** (USA; non commercialisé – F, CH, B).

La suspension orale à libération prolongée de **Dyanavel XR** contient de la *d*- et de la *l*-amphétamine dans une proportion de 3,2:1 sous forme d'un mélange de particules à libération immédiate et prolongée. L'homologation du **Dyanavel XR** était basée sur les résultats d'une étude non publiée (résumée sur la notice insérée dans l'emballage) portant sur 108 enfants de 6 à 12 ans avec un TDAH, qui ont reçu des doses progressives jusqu'à atteindre une quantité optimale (maximum 20 mg/jour) de la nouvelle suspension pendant 5 semaines, suivies d'une semaine de traitement avec le médicament actif ou un placebo. Après la période de traitement d'une semaine, les enfants ont été évalués à huit reprises entre 1 et 13 heures après leur dose au moyen des scores combinés de l'échelle SKAMP, qui mesure les symptômes du TDAH en contexte d'école-laboratoire.

L'amélioration des scores combinés à l'échelle SKAMP était significativement plus marquée lors de toutes les mesures avec le **Dyanavel XR** en comparaison du placebo.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les effets indésirables des amphétamines chez les enfants avec un TDAH incluent une anorexie, une absence de prise pondérale, une tachycardie, une irritabilité, des insomnies, des tics moteurs ou vocaux et, rarement, un priapisme et une vasculopathie périphérique. Les stimulants peuvent ralentir la croissance, mais l'effet sur la taille adulte définitive n'est pas clair. Certains enfants, en particulier les adolescents, disent que les stimulants les font se sentir moins spontanés et moins à l'aise dans leurs interactions sociales. Les stimulants peuvent induire ou exacerber des symptômes chez les patients avec des troubles psychiatriques; ces médicaments doivent être utilisés avec prudence chez les patients avec des antécédents de manie, de psychose, de dépendance à des substances ou d'alcoolisme.

**CONCLUSION** – Ces deux nouvelles formulations d'amphétamines offrent une possibilité de traitement une fois par jour pour les enfants avec un TDAH qui sont incapables d'avaler des comprimés ou des capsules.

## Références

1. Médicaments pour traiter le déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2015;37:49.
2. Sulfate d'amphétamine racémique pour traiter le TDAH. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2015;37:151.

## Reslizumab pour traiter l'asthme éosinophilique sévère

La FDA des États-Unis a approuvé le reslizumab (Cinqair – USA; non commercialisé – F, CH, B), un anticorps monoclonal humanisé antagoniste de l'interleukine-5 (IL-5), comme complément du traitement d'entretien de l'asthme sévère chez les adultes présentant un phénotype éosinophilique. C'est le deuxième antagoniste de l'IL-5 homologué aux États-Unis; le mépolizumab (Nucala – F, CH; non commercialisé – B) avait été approuvé dans la même indication en 2015.<sup>1</sup>

**PHÉNOTYPE ÉOSINOPHILIQUE** – Ce qui constitue le phénotype éosinophilique n'est pas bien défini, mais les patients avec ce phénotype présentent généralement une maladie sévère avec une importante éosinophilie dans le sang et/ou les expectorations malgré une corticothérapie.<sup>2</sup>

**AUTRES ANTICORPS MONOCLONAUX** – Dans les études cliniques, le mépolizumab a diminué les exacerbations et la nécessité d'une corticothérapie d'entretien orale chez des patients avec un asthme sévère et une éosinophilie sanguine. L'omalizumab (Xolair – F, CH, B), un anticorps monoclonal recombinant humanisé anti-IgE, qui est approuvé par la FDA pour le traitement des patients avec un asthme allergique persistant modéré à sévère insuffisamment contrôlé avec un corticostéroïde inhalé, peut être efficace chez les patients souffrant d'un asthme allergique avec une éosinophilie.<sup>3</sup>

Aucune étude comparant directement entre eux le mépolizumab, le reslizumab et l'omalizumab n'est disponible.

**MÉCANISME D'ACTION** – L'IL-5 est la principale cytokine responsable de la croissance, de la différenciation, du recrutement et de l'activation des éosinophiles. Le reslizumab se fixe à l'IL-5, empêchant ainsi sa liaison aux récepteurs de l'IL-5 à la surface des éosinophiles, ce qui réduit leur production et leur survie et diminue l'inflammation des voies respiratoires.

**ESSAIS CLINIQUES** – L'homologation du reslizumab était basée sur les résultats de quatre études randomisées en double aveugle et contrôlées par placebo.

Deux des études ont enrôlé un total de 953 patients âgés de 17 à 75 ans souffrant d'un asthme modéré à sévère insuffisamment contrôlé avec au moins une dose moyenne de corticostéroïde inhalé, avec un nombre d'éosinophiles sanguins  $\geq 400$  cellules/ $\mu$ l et  $\geq 1$  exacerbation au cours de l'année précédente. Les patients ont été randomisés pour recevoir 3 mg/kg de reslizumab ou un placebo toutes les quatre semaines pendant un an. Le reslizumab a significativement réduit la fréquence des exacerbations cliniquement significatives de l'asthme (critère de jugement primaire), de 54% par rapport au placebo. Une ou plusieurs exacerbations de l'asthme ont été observées chez 32% des patients recevant le reslizumab, comparé à 50% dans le groupe placebo. L'augmentation moyenne du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) par rapport aux valeurs initiales était également significativement supérieur parmi les patients traités avec le reslizumab (+110 ml vs placebo).<sup>4</sup>

## Reslizumab et mépolizumab

	Reslizumab	Mépolizumab
Formulation	Flacons à usage unique à 100 mg/10 ml	Flacons à usage unique à 100 mg
Voie d'administration	IV	SC
Métabolisme	Dégradation par des enzymes protéolytiques	Dégradation par des enzymes protéolytiques
Demi-vie	~24 jours	16-22 jours
Posologie	3 mg/kg IV toutes les 4 semaines	100 mg SC toutes les 4 semaines
Âges approuvés	$\geq 18$ ans	$\geq 12$ ans
Coût <sup>1</sup>	2505 USD <sup>2</sup>	2500 USD

1. Prix d'achat approximatif (WAC) = coût d'acquisition par les grossistes ou prix publiés accordé aux grossistes par le fabricant. Cela correspond à un catalogue ou à une liste de prix et peut ne pas représenter le prix de transaction réel. Source: AnalySource® Monthly, 5 juin 2016. Reproduit avec permission de la First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2016. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).

2. Coût pour un patient de 70 kg (3 flacons).