

Résumé d'étude surligné

Les études sont sélectionnées en fonction de leur pertinence clinique. Le commentaire reflète l'opinion du réviseur, et n'est pas approuvé ou ne représente pas nécessairement l'opinion du conseil d'administration de la CADDRA. Le résumé de ce mois-ci fut sélectionné par l'un des plus récents administrateurs, le **Dr Russell J. Schachar**.

Russell J Schachar M.D. FRCP(C)

Scientifique principal, Institut de recherche

Psychiatre, Hôpital pour enfants malades

Professeur de psychiatrie, Faculté de médecine Temerty

Université de Toronto

Médicaments pour le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité et risque à long terme de maladies cardiovasculaires

Le Zhang, Lin Li, Pontus Andell, Miguel Garcia-Argibay, Patrick D Quinn, Brian M D'Onofrio, Isabell Brikell, Ralf Kuja-Halkola, Paul Lichtenstein, Kristina Johnell, Henrik Larsson, Zheng Chang

PMID : 37991787 DOI : 10.1001/jamapsychiatry.2023.4294

Zhang et ses collègues ont examiné l'impact des médicaments pour le TDAH sur la santé cardiovasculaire chez un vaste échantillon d'individus ayant reçu un diagnostic de TDAH. Cette étude fut menée en utilisant des données suédoises où les prescriptions et les diagnostics ont été consignés dans des bases de données accessibles et centralisées. Les chercheurs ont d'abord identifié les individus âgés de 6 à 64 ans ayant reçu un diagnostic de TDAH ou un traitement par un médicament pour le TDAH (méthylphénidate, dextroamphétamine, lisdextroamphétamine ou atomoxétine), entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2020. Utilisant leur accès aux dossiers médicaux des patients, ils ont vérifié lesquels de ces individus avaient développé une maladie cardiovasculaire (MCV) plus tard dans la vie. Utilisant des données disponibles publiquement, ils ont « suivi » ces individus jusqu'au 31 décembre 2020 (certaines personnes furent suivies pendant 13 ans tandis que d'autres furent suivies pendant seulement quelques mois).

La MCV incluait les arythmies, la maladie artérielle, la maladie cérébrovasculaire, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension, les cardiopathies ischémiques et la maladie thromboembolique. Les chercheurs ont exclu quiconque atteint d'une de ces

maladies cardiovasculaires au départ, les individus dont les médicaments étaient prescrits pour un trouble autre que le TDAH et les individus qui ont émigré ou qui sont décédés pendant la période de suivi.

La durée médiane du suivi fut de 4,1 ans. Les deux tiers de l'échantillon à l'étude étaient âgés de plus de 25 ans avec un âge moyen de 42 ans. Un tiers de l'échantillon à l'étude était plus jeune que 25 ans avec un âge moyen de 15,8 ans. Il y avait 10 388 individus atteints du TDAH et de MCV (TDAH + MCV). Ils ont apparié ces participants à 51 672 individus sans MCV (TDAH - MCV). Ils se sont intéressés à la différence entre ces deux groupes dans l'exposition aux médicaments pour le TDAH.

Quels étaient les principaux résultats de cette étude?

- Le risque de développer une MCV était associé à l'utilisation de médicaments pour le TDAH (risque accru de 23 % pour > 5 ans de prise des médicaments pour le TDAH comparativement à la non-utilisation);
- Le risque accru fut noté pour l'hypertension et la maladie artérielles, mais pas pour les arythmies, l'insuffisance cardiaque, les cardiopathies ischémiques, la maladie thromboembolique ou la maladie cardiovasculaire;
- Ce sont la durée de l'exposition et la dose qui ont causé le plus grand risque, non pas si les participants étaient exposés ou non aux médicaments pour le TDAH. En fait, les deux groupes avaient la même exposition aux stimulants : 83,9 % des cas de TDAH avec MCV et 83,5 % des cas de TDAH qui n'ayant pas développé de MCV utilisaient des médicaments pour le TDAH pendant le suivi;
- Ce qui importait était la durée de l'utilisation du médicament. Une plus grande durée cumulée de l'utilisation de médicaments pour le TDAH était associée à un risque accru de MCV comparativement à la non-utilisation. Le risque de MCV a augmenté d'un effet nul pour un traitement durant moins d'un an à une augmentation de 23 % du risque pour un traitement durant plus de 5 ans;
- Il semble que le risque a augmenté le plus dans les 3 dernières années pour se stabiliser ensuite;
- Le risque a augmenté avec les doses quotidiennes moyennes (MPH > 60 mg avait un impact plus grand qu'entre 45 à ≤ 60 mg);

- Le risque accru s'est stabilisé après quelques années de prise de médicaments et a persisté tout au long de la période de suivi de 4 ans;
- Le risque était similaire chez les hommes et les femmes, les enfants et les adultes;
- Augmentation similaire du risque de MCV avec le méthylphénidate, la dextroamphétamine et la lisdexamfétamine. L'effet de l'atomoxétine a été vu seulement lors de la première année d'utilisation;
- L'étude n'a pas trouvé de relation entre l'utilisation des médicaments pour le TDAH et le risque d'arythmies pouvant causer la « mort subite cardiaque »;
- Le méthylphénidate était le médicament le plus fréquemment utilisé suivi de l'atomoxétine et de la lisdexamfétamine.

Qu'ont conclu les auteurs de l'étude?

- L'exposition à long terme aux médicaments pour le TDAH était associée à un risque accru de MCV, particulièrement l'hypertension et la maladie artérielle;
- Il est important de soupeser attentivement les bienfaits et les risques potentiels lorsqu'on pose une décision thérapeutique sur l'utilisation à long terme de médicaments pour le TDAH;
- Les cliniciens devraient surveiller régulièrement et systématiquement les signes et symptômes cardiovasculaires pendant tout le traitement;
- Il s'agit d'une étude importante qui a déterminé une association statistiquement significative entre la maladie cardiovasculaire, particulièrement l'hypertension et la maladie artérielle, le TDAH et la médication pour le TDAH;
- Notez que les individus ayant des maladies cardiovasculaires préexistantes ont été exclus de cette étude; par conséquent, l'étude ne porte pas sur le traitement des individus atteints d'une MCV connue;
- L'ampleur des relations rapportées entre la durée et la dose des médicaments pour le TDAH et la MCV qui est dans l'étude Zhang *et al.* est petite et infime à de nombreux égards et ne justifie pas, en soi, la recommandation que les cliniciens devraient surveiller régulièrement et systématiquement les signes et symptômes cardiovasculaires tout au long du traitement;
- Selon les lignes directrices actuelles, l'évaluation initiale devrait impliquer une évaluation biopsychosociale incluant des questions sur la MCV et une

surveillance régulière de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle (voir les Lignes directrices canadiennes sur le TDAH, édition 4.1., CADDRA 2020);

- L'étude attire l'attention sur la relation entre le TDAH et les risques de maladie cardiovasculaire (indice de masse corporelle accru, tension artérielle systolique et diastolique, taux de triglycérides et tabagisme actuel) (Thapar *et al.*, 2023). Les chercheurs ont dû exclure 2,5 % des participants atteints du TDAH en raison de la présence d'une maladie cardiovasculaire au départ malgré que la maladie cardiovasculaire soit présente chez 0,7 % de la population générale. Il s'agit d'une augmentation substantielle du risque de maladie cardiovasculaire en présence du TDAH qu'il soit traité ou non par une médication. Des études génétiques ont montré une relation entre le risque génétique du TDAH et le risque de maladie cardiovasculaire (poids, obésité, tabagisme et longévité) (Demontis *et al.*, 2017; Garcia-Argibay *et al.*, 2022);
- L'étude fait la lumière sur une question importante non résolue à propos du TDAH : Pourquoi les individus ayant reçu un diagnostic de TDAH semblent-ils avoir une espérance de vie réduite? La maladie cardiovasculaire causée par les médicaments pour le TDAH pourrait jouer un rôle dans la réduction de l'espérance de vie.

Cette étude affecte-t-elle la pratique clinique?

- Il y a de bonnes raisons pour utiliser les médicaments pour le TDAH pour le traitement du TDAH. Des revues systématiques et des méta-analyses fournissent des données convaincantes sur les bienfaits à court et à long terme des médicaments sur les symptômes du TDAH, les atteintes et les apprentissages, et l'ampleur de ces effets dépasse celles vues avec d'autres interventions;
- La décision de surveiller les signes et symptômes cardiovasculaires tout au long du traitement devrait considérer les risques de surveillance comme les coûts financiers et la probabilité de découvertes fortuites ou de bienfaits comme le nombre de vies sauvées si une telle surveillance était implantée. Ces questions importantes nécessitent d'autres études;
- Des lignes directrices spécifiques sur ce qui devrait faire l'objet d'une surveillance et la façon de le faire (fréquence, type de surveillance) sont

nécessaires, tout comme des directives pour les actions à prendre lorsque des résultats atypiques sont obtenus. L'étude Zhang *et al.* ne spécifie pas la nature de la surveillance cardiovasculaire;

- La recommandation faite par les auteurs qu'il est important de soupeser les bienfaits et les risques potentiels lorsqu'on pose une décision thérapeutique sur l'utilisation à long terme de médicaments pour le TDAH est raisonnable et apparaît dans les lignes directrices actuelles pour le TDAH et pour d'autres troubles;
- Les lignes directrices cliniques (p. ex. Lignes directrices canadiennes sur le TDAH, édition 4.1., CADDRA 2020) recommandent une évaluation complète incluant le bien-être physique, mental et social avant d'en arriver à un diagnostic de TDAH chez les enfants ou les adultes et avant d'instaurer tout traitement. Et les lignes directrices actuelles recommandent de surveiller les patients prenant des médicaments, incluant la surveillance du bien-être physique, mental et social. Selon les résultats de cette étude, il n'y a aucune raison de modifier la pratique clinique.

Références

- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J., Grove, J., Hansen, C. S., Hauberg, M. E., ... Neale, B. M. (2017). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. In *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/145581>
- Garcia-Argibay, M., Du Rietz, E., Hartman, C. A., Lichtenstein, P., Chang, Z., Fava, C., Cortese, S., & Larsson, H. (2022). Cardiovascular risk factors in attention-deficit/hyperactivity disorder: A family design study of Swedish conscripts. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 31(4). <https://doi.org/10.1002/MPR.1930>
- Thapar, A. K., Riglin, L., Blakey, R., Collishaw, S., Davey Smith, G., Stergiakouli, E., Tilling, K., & Thapar, A. (2023). Childhood attention-deficit hyperactivity disorder problems and mid-life cardiovascular risk: prospective population cohort study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 223(4), 472–477. <https://doi.org/10.1192/BJP.2023.90>