



HAL
open science

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité: état actuel des connaissances et projet de développement d'un agoniste 5-HT1A

Laurie Ragué

► To cite this version:

Laurie Ragué. Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité: état actuel des connaissances et projet de développement d'un agoniste 5-HT1A. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-01021618

HAL Id: dumas-01021618

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01021618v1>

Submitted on 9 Jul 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Ex. 2

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2010

Thèse N° [7027]

Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité : état actuel des
connaissances et projet de développement d'un agoniste 5-HT_{1A}

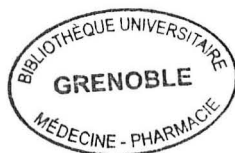
**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ETAT**

Laurie RAGUE
Née le 21 Juin 1986 à Orsay

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 7 Juillet 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Pr. D. WOUESSIDJEW, Université J. Fourier Grenoble I - Président du jury
Dr. M. GERMAN, Université Paris Sud – Directeur de thèse
Pr. P. BAC, Université Paris Sud



RESUME

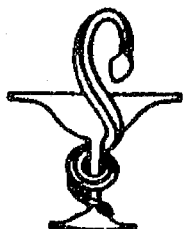
L'hyperactivité est un terme « grand public » associé à une pathologie, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), qui apparaît au cours de l'enfance mais persiste dans la plupart des cas à l'âge adulte. La plupart des traitements développés ciblent l'enfant, mais un besoin existe également chez l'adulte, chez qui la pathologie est encore peu reconnue.

Comme toute pathologie psychiatrique, le TDAH est complexe, tant dans son diagnostic que dans sa prise en charge. Depuis longtemps, l'utilité d'un traitement médicamenteux dans les cas avérés de TDAH a été démontrée. Les psychostimulants constituent le traitement de référence, mais sont dotés d'une toxicité importante. Une molécule non psychostimulante, l'atomoxétine, a été mise sur le marché il y a quelques années. Cependant, elle est moins efficace que les psychostimulants, n'est disponible que dans certains pays comme les Etats-Unis et le Canada, mais pas en France, et n'a pas encore été autorisée pour l'adulte. Le manque de spécificité des autres traitements, ainsi que les nombreux effets indésirables qui leur sont dus, font qu'il existe un réel besoin de développer de nouveaux médicaments dans cette pathologie.

L'objectif de la première partie de ce travail est de décrire la pathologie et son diagnostic, ainsi que de faire un état des lieux de sa prise en charge, en faisant une revue des traitements existants ainsi que de ceux actuellement en développement.

Une seconde partie proposera le développement d'un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}, l'osémozotan (MKC-242), dans cette pathologie, compte tenu du besoin médical non-satisfait et du potentiel de marché important qu'elle représente, notamment avec le traitement du TDAH chez l'adulte.

Mots clés : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH), sérotonine, agoniste 5-HT_{1A}, osémozotan



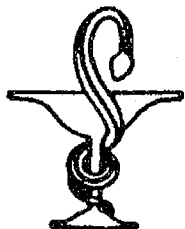
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice - Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2009-2010

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI - TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



PROFESSEUR EMERITE (N=1)

FAVIER

Alain

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=2)

RIEU

Isabelle

Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)

TROUILLER

Patrice

Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)

GAUCHARD

Pierre Alexis

Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

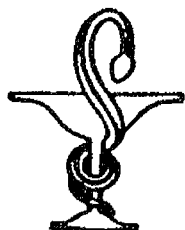
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions



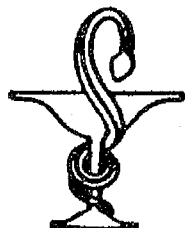
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2009-2010

MATRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)



ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	ELAZZOUI Samira	Pharmacie Galénique
ATER	SHEIKH HASSAN Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	MAS Marie	Anglais Master ISM
ATER	ROSSI Caroline	Anglais Master ISM
ATER	SAPIN Emilie	Physiologie Pharmacologie

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

En tant que pharmacienne, je n'aurai a priori pas d'occasion de remporter une Palme d'Or ou une Victoire de la Musique. Dans la mesure où le prix Nobel attendra lui aussi probablement un peu, je profite de cette occasion pour remercier toutes les personnes qui ont contribué à cette thèse, de près ou de loin. N'étant pas très douée pour ce genre de choses, je me lance pour de bon. Je m'excuse donc par avance pour la longueur de ces remerciements...

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr Michèle German, qui a accepté de diriger cette thèse, pour sa disponibilité, son soutien tout au long de cette année, ainsi que pour sa flexibilité et sa réactivité lors de la rédaction de cette thèse, pas toujours simple à combiner avec un stage très prenant. Son investissement va bien au delà de ce travail, que ce soit au niveau du contenu et de l'organisation des enseignements du master Développement et Enregistrement International des Médicaments, ou de son aide lors de la recherche du stage de fin d'études.

Je tiens également à remercier le Pr Pierre Bac, pour avoir proposé ce sujet pour les projets de développement. Ce fut passionnant de travailler sur cette pathologie aussi controversée qu'intrigante.

Je souhaite ensuite exprimer mes profonds remerciements à mon président de Jury, le Pr Denis Wouessidjewe, pour son accompagnement tout au long de mes études, et surtout pour avoir organisé le forum des métiers de l'industrie il y a quelques années de cela, lors duquel j'ai pu rencontrer des pharmaciens travaillant dans les affaires réglementaires, et qui ont confirmé mon envie de faire ce métier.

Ensuite je tiens à remercier les Dr Anne Bourson et Andrew John Sleight, pour leur intérêt dans ce travail et pour m'avoir spontanément proposé leur aide afin de le rendre plus « crédible » d'un point de vue industriel.

Je remercie mes meilleures amies, Titine, Fan, Alice, Fabs, Lulu, Juju, Vannapha et Flo, pour les quelques fois où je les ai abandonnées pour travailler sur ce projet... On aura tout le temps de rattraper ça ! Une pensée également pour Anthony, Flea, John et Chad, pour m'avoir accompagné pendant toutes ces années... Ils ont mérité leur place ici.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans un petit mot concernant ma famille formidable. Entre mes grand-pères qui sont toujours prêts à m'aider, que ce soit pour réparer ma voiture, m'aider à déménager, garder Culotte ou me fournir en bocaux « faits maisons » et légumes du jardin, et mes grand-mères qui me préparent de si bons petits plats, j'ai une chance incroyable. Mais surtout, je tiens à les remercier d'être en si bonne forme et aussi dynamiques. Un grand merci aussi à ma Marraine, ainsi qu'à Johanna, Mathilde, Arthur, Claire, Pauline et Erwan. A Thomas, merci de me faire rire autant à Singstar, et surtout de ne pas avoir effacé définitivement ce fichier sur mon ordinateur ! A Alice, merci pour les relations saines et apaisées depuis quelques années, c'est vraiment très agréable !

Un grand merci également à la famille Parent, pour m'avoir accueilli et permis de sauver mon année, et surtout pour la bonne ambiance qui a régné pendant ces quelques semaines. J'en avais vraiment besoin, et j'en suis très reconnaissante !

Et enfin, "last but not least", un remerciement tout particulier à Mathieu, non pas pour m'avoir appris à procrastiner (c'était beaucoup plus simple avant !), mais pour les jus d'orange pressés, la relecture, l'aide pour la mise en forme de la bibliographie et tout simplement pour être là et rendre mon quotidien aussi agréable.

Vous l'aurez compris, il manquait deux personnes dans les remerciements. Loin d'être un oubli, je souhaite dédier ce travail à mes parents, qui m'ont permis de faire ces longues études dans de si bonnes conditions. Mon papa m'a dit un jour qu'éduquer un enfant, c'est lui apprendre à faire tout seul. Après 24 ans de soutien sans faille et de bons conseils, c'est grâce à eux que j'en suis là. Donc merci.

SOMMAIRE

RESUME.....	2
LISTE DES PROFESSEURS A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE.....	3
LISTE DES MAITRES DE CONFERENCE A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE.....	5
REMERCIEMENTS.....	7
SOMMAIRE.....	9
Liste des Tableaux.....	12
Liste des Figures.....	12
Abréviations.....	13
Abréviations.....	13
INTRODUCTION.....	15
I - PREMIERE PARTIE : LE TROUBLE DEFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITE.....	17
1. PHYSIOPATHOLOGIE.....	17
1.1 Introduction.....	17
1.2 Causes.....	18
1.2.1 Origine génétique.....	18
1.2.2 Facteurs environnementaux.....	19
1.2.3 Facteurs alimentaires.....	20
1.2.4 Facteurs sociaux.....	21
1.3 Physiopathologie.....	22
1.4 Symptômes.....	25
1.4.1 Chez l'enfant.....	25
1.4.2 Le TDAH à l'âge adulte.....	28
1.5 Diagnostic.....	29
1.5.1 Diagnostic selon les critères du DSM-IV.....	30
1.5.2 Examens complémentaires.....	31
1.6 Comorbidités.....	33
1.6.1 Troubles d'opposition-défiance et du comportement.....	33
1.6.2 Troubles anxieux.....	33
1.6.3 Troubles de l'humeur.....	34
1.6.4 Syndrome de Gilles de la Tourette.....	35
1.6.5 Troubles de l'apprentissage.....	36
1.7 Conclusion pour application au développement clinique.....	37
2. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU TDAH.....	38
2.1 Objectifs du traitement.....	38
2.2 Traitements médicamenteux.....	38

2.2.1	Les psychostimulants.....	39
2.2.2	Les non-psychostimulants.....	44
2.3	Traitements non-médicamenteux.....	48
2.3.1	Interventions psychosociales	48
2.3.2	Mesures diététiques.....	50
2.3.3	Autres interventions.....	50
2.4	Traitements combinés	51
2.4.1	Association de plusieurs médicaments	51
2.4.2	Association de médicaments et de traitements non-médicamenteux.....	51
3.	MEDICAMENTS EN COURS DE DEVELOPPEMENT DANS LE TRAITEMENT DU TDAH.....	52
II.	DEUXIEME PARTIE : PROJET DE DEVELOPPEMENT D'UN AGONISTE DES RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES 5-HT1A, L'OSEMOZOTAN, DANS LE TROUBLE DEFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITE, CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE.....	53
1.	LE CONTEXTE PHARMACOECONOMIQUE : LE MARCHE MONDIAL DU TDAH	53
1.1	Epidémiologie du TDAH.....	53
1.2	Marché	56
2.	RATIONNEL DE DEVELOPPEMENT	59
2.1	Introduction et positionnement	59
2.2	Le système sérotoninergique : une des composantes impliquées directement dans le TDAH	60
3.	L'OSEMOZOTAN	62
3.1	Structure chimique.....	62
3.2	Formulation.....	62
3.3	Développement non-clinique	63
3.3.1	Propriétés pharmacologiques	64
3.3.1.1	Propriétés pharmacologiques in vitro	64
3.3.1.2	Propriétés pharmacologiques in vivo.....	66
3.3.2	Pharmacocinétique.....	74
3.3.2.1	Méthodes analytiques	75
3.3.2.2	Absorption et paramètres pharmacocinétiques	76
3.3.2.3	Distribution	77
3.3.2.4	Métabolisme.....	78
3.3.2.5	Elimination.....	79
3.3.2.6	Recherche de potentielles interactions médicamenteuses	80
3.3.3	Toxicologie	80
3.3.3.1	Etudes de toxicité en dose unique (toxicité aiguë)	81
3.3.3.2	Etudes de toxicité en doses répétées (toxicité chronique)	83
3.3.3.3	Pharmacologie de sécurité	84
3.3.3.4	Etudes de toxicité sur animaux juvéniles.....	87
3.3.3.5	Génotoxicité.....	88
3.3.3.6	Carcinogénicité.....	88

3.3.3.7	Toxicité de la reproduction et du développement.....	89
3.3.3.8	Immunotoxicité.....	89
3.3.3.9	Phototoxicité.....	89
3.3.3.10	Etudes d'Ecotoxicité.....	90
3.4	Développement clinique.....	91
3.4.1	Considérations préalables.....	92
3.4.1.1	Population étudiée.....	93
3.4.1.2	Vigilance des essais.....	94
3.4.1.3	Considération d'ordre éthique pour les études pédiatriques.....	94
3.4.2	Stratégie du développement clinique de l'osémozotan dans le TDAH ..	97
3.4.3	Etudes cliniques de Phase I.....	98
3.4.4	Etudes cliniques de Phase II.....	103
3.4.4.1	Etude chez le patient adulte.....	104
3.4.4.2	Etudes chez l'adolescent et l'enfant.....	106
3.4.5	Etudes cliniques de Phase III.....	107
3.4.5.1	Etudes chez le patient adulte.....	107
3.4.5.2	Etudes chez l'adolescent et l'enfant.....	109
4.	CONCLUSION DE CET EXEMPLE: STRATEGIE D'ENREGISTREMENT DU PRODUIT.....	110
	CONCLUSION.....	113
	BIBLIOGRAPHIE.....	115

Liste des Tableaux

Tableau 1	Comorbidités du TDAH en fonction de l'âge ⁴⁷	35
Tableau 2	Spécialités à base de méthylphénidate et d'amphétamines disponibles dans le monde en 2010.....	43
Tableau 3	Molécules en Développement dans le Traitement du TDAH en 2010 ⁹⁷ ..	52
Tableau 4	Protocole des tests de liaison <i>in vitro</i> de l'osémozotan ¹²²	64
Tableau 5	Affinité de l'osémozotan pour différents sites de liaison ¹²⁶	66
Tableau 6	Recommandations relatives aux essais cliniques.....	92

Liste des Figures

Figure 1	Prévalence du TDAH chez les Enfants et les Adolescents selon les Caractéristiques Démographiques et la Localisation Géographique ¹⁰¹ ..	54
Figure 2	Le Marché Mondial du TDAH ¹⁰³	57
Figure 3	Structure chimique de l'osémozotan ¹²⁰	62
Figure 4	Effets comportementaux de l'osémozotan et du 8-OH-DPAT chez le rat ¹²⁸	67
Figure 5	Antagonisme par le WAY100135 de l'hypothermie induite par l'osémozotan chez le rat ¹³⁰	68
Figure 6	Effet anxiolytique de l'osémozotan, de la buspirone, de la tandospirone et du diazépam ¹⁴⁰	70
Figure 7	Effets de l'osémozotan et du 8-OH-DPAT lors du test de la nage forcée chez la souris. ¹⁴⁴	71

Abréviations

ADHD Attention-deficit hyperactivity disorder

ADHD-SRS Attention Deficit and Hyperactivity Disorder - Symptoms Rating Scale

AMM Autorisation de mise sur le marché

ATC Antidépresseurs Tricycliques

CGI-ADHD-S Clinical Global Impressions of ADHD Severity

CPP Certificate of Pharmaceutical Product

DA Dopamine

DAT Dopamine Transporter 1

DBH Dopamine Bêta-hydroxylase

DMT Dose Maximale Tolérée

DRD4 Dopamine Receptor D4

DSM-IV-TR *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, IVème édition*

EEG Electro-encéphalogramme

EMA European Medicines Agency

FDA Food and Drug Administration

FOB Functional Operational Battery

5-HT 5-hydroxytryptamine ou Sérotonine

ICD10 International Classification of Diseases 10^{ème} édition

ICH International Conference on Harmonisation

IND Investigational New Drug

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

MAO Monoamine-oxydase

MPH Méthylphénidate

MTA Multimodel Treatment Study of Children with ADHD

NDA New Drug Application

NE Norephedrine

NET Norephedrine Transporter

ODD Oppositional Defiant Disorder

OMS Organisation Mondiale de la Santé

OSE Osémozotan

PEC Concentration Environnementale Prédictive

PET Tomographie par Emission de Positons
PIB Produit Intérieur Brut
QI Quotient Intellectuel
RCP Résumé des Caractéristiques du Produit
REMS Risk Evaluation Mitigation Strategy
RMP Risk Management Plan
SGT Syndrome de Gilles de la Tourette
SNC système nerveux central
SSRS Social Skills Rating System
TDAH trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
TSH Thyroid Stimulating Hormone

INTRODUCTION

L'hyperactivité est un terme « grand public » associé à une pathologie, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), qui apparaît au cours de l'enfance mais persiste dans la plupart des cas à l'âge adulte. La plupart des traitements développés ciblent l'enfant, mais un besoin existe également chez l'adulte, chez qui la pathologie est encore peu reconnue.

Comme toute pathologie psychiatrique, le TDAH est complexe, tant dans son diagnostic que dans sa prise en charge. L'utilité d'un traitement médicamenteux dans les cas avérés de TDAH a cependant fait ses preuves depuis longtemps. Les traitements de référence sont des psychostimulants, le méthylphénidate (en Europe surtout) et les amphétamines (aux USA notamment) qui présentent une toxicité très importante, et les autres traitements ne sont pas aussi efficaces. Bien que les mécanismes d'action des psychostimulants dans le traitement du TDAH restent obscurs, l'implication des voies dopaminergiques et sérotoninergiques a été démontrée.

Ce travail s'articulera autour de deux parties. Dans un premier temps, il s'agira de décrire la pathologie et son diagnostic, ainsi que de faire un état de sa prise en charge actuelle par une revue des traitements existants et des traitements actuellement en développement.

La seconde partie décrira le projet de développement d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, l'osémototan, dans cette pathologie, compte tenu du besoin médical non-satisfait et du potentiel de marché important qu'elle représente, notamment avec le traitement du TDAH chez l'adulte.

1. PHYSIOPATHOLOGIE

1.1 Introduction

L'hyperactivité infantile est l'une des pathologies psychiatriques les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant et l'adolescent. Plus connue sous le terme de « trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité » (TDAH), son impact sur le développement et les performances scolaires de l'enfant est très important. La pathologie a été décrite dès le XIXème siècle, mais deux théories se sont longtemps opposées. D'un côté, les français évoquaient un trouble psycho-éducatif (trouble du comportement masquant un problème sous-jacent), alors que d'autre part, les anglo-saxons considéraient qu'il s'agissait d'un trouble biologique, reposant sur des lésions neurologiques. Aujourd'hui, il est clair que les deux théories se complètent, même si l'aspect biologique est prédominant dans l'étiologie de la maladie.

On distingue trois sous-types de TDAH : une forme avec hyperactivité et impulsivité prédominantes, qui représente environ 15% des cas; une forme où ce sont au contraire les symptômes d'inattention qui prédominent, qui représente environ 20% des cas; et enfin un troisième type dit mixte, le plus répandu, où les symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité coexistent.

Classiquement associée aux enfants, cette pathologie touche en réalité également les

adultes, puisque les symptômes persistent à l'âge adulte dans 30 à 60% des cas. Les données épidémiologiques, bien qu'hétérogènes, permettent d'estimer la prévalence du TDAH chez l'enfant autour de 5%. La maladie est trois fois plus fréquente chez les garçons, et le diagnostic est plus difficile chez les filles car, dans la plupart des cas, elles sont atteintes de la forme avec inattention prédominante.

La pathologie est décrite par les deux ouvrages de référence en matière de classification internationale sur les troubles mentaux, l'ICD-10¹ (sous le terme de troubles hyperkinétiques) et le DSM-IV-TR² (sous le terme de TDAH).

1.2 Causes

Comme pour la plupart des pathologies psychiatriques, les causes exactes des TDAH sont mal connues. De nombreuses études évoquent une composante génétique, même si la maladie résulte probablement de la combinaison d'un grand nombre de facteurs. Ainsi, l'influence de facteurs environnementaux est de plus en plus avancée par les experts, même si son importance est moindre par rapport au nombre de cas d'origine génétique.

1.2.1 Origine génétique

La composante génétique du TDAH a été mise en évidence par des études sur des vrais jumeaux.³ L'une, menée par l'Université du Colorado en 1992 et l'autre, menée conjointement par les universités d'Oslo et de Southampton et portant sur 526 jumeaux, ont démontré qu'au moins 80% des vrais jumeaux de parents souffrant de

TDAH sont également atteints par la maladie, et surtout, par le même sous-type de TDAH. Une autre étude dirigée en 1997 par le Dr. Lévy de l'Université de New South Wales (Australie) portant sur 1 938 familles avec jumeaux a montré une corrélation de 91% des cas de TDAH chez les vrais jumeaux.⁴

La cause génétique du TDAH provient de la mutation de plusieurs gènes, dont quelques-uns ont déjà été identifiés. Un des gènes impliqués est DAT₁, qui code pour un transporteur dopaminergique. Environ 80% des cas de TDAH sont associés à une duplication d'une séquence de 40 paires de bases sur le chromosome 5p15.3 en 10, 9, 8 ou 5 exemplaires.^{5, 6} L'efficacité du méthylphénidate sur certains patients mais pas sur d'autres serait liée à la présence ou non de cette duplication.⁷ Un autre gène identifié comme ayant une responsabilité dans le TDAH est le gène codant un récepteur dopaminergique, le DRD₄, sur lequel la répétition d'une séquence de 48 paires de bases sur le chromosome 11p15.5 est mise en cause.⁸

D'autres gènes seraient également impliqués, tels que ceux codant pour la dopamine bêta-hydroxylase, la monoamine oxidase A, la catécholamine-méthyl transférase, un transporteur de sérotonine (SLC6A4), les récepteurs sérotoninergiques 2A (5-HT_{2A}) et 1B (5-HT_{1B}),⁹ et le gène de la dopamine bêta-hydroxylase (DBH TaqI).¹⁰

1.2.2 Facteurs environnementaux

Des facteurs non génétiques peuvent aggraver ou parfois même causer le TDAH : malformation prénatale due à la consommation de tabac, drogues ou alcool par la mère

au cours de la grossesse,^{11, 12} faible poids à la naissance,¹³ oxygénation insuffisante du fœtus, empoisonnement au plomb,¹⁴ accident cérébral endommageant le cortex préfrontal, etc...

1.2.3 Facteurs alimentaires

Longtemps évoquée, l'influence de l'alimentation sur l'hyperactivité a récemment été mise en évidence. En effet, un lien entre la consommation de colorants et de conservateurs alimentaires (benzoate de sodium notamment) et l'hyperactivité chez les enfants a été démontré.¹⁵ Le lien avec l'hyperactivité chez l'adulte est plus incertain.

A la suite de ces découvertes, des mesures concrètes ont été mises en place, notamment en Europe. Depuis 2010, la Commission Européenne demande ainsi aux industriels de l'agro-alimentaire dont les produits contiennent l'un des six colorants incriminés (E110, E104, E122, E129, E102 et E124) de faire figurer une alerte sur l'emballage de ces produits.¹⁶ Aux Etats-Unis, bien que les autorités n'aient pas pris de disposition particulière à la suite de la mise en évidence de cette relation, l'American Academy of Paediatrics a récemment publié une étude sur l'effet de la diminution de la quantité d'additifs dans l'alimentation des enfants atteints de TDAH.¹⁷ Les résultats ont montré qu'un régime pauvre en additifs alimentaires améliorerait les symptômes de la maladie chez ces enfants. Une autre étude indique même que l'impact bénéfique de la suppression des additifs de l'alimentation des enfants atteints de TDAH sur les symptômes de la maladie serait équivalent à la moitié de celui d'un traitement au méthylphénidate.¹⁸

Cependant, tous ces résultats sont à nuancer selon les formes de la maladie. De plus, de fortes variations interindividuelles sont observées dans l'impact de ces additifs sur la maladie.

Une consommation excessive de sucre a également longtemps été suspectée d'entraîner une hyperactivité chez les enfants, mais les études menées sur le sujet n'ont pas permis de conclure.^{19, 20, 21}

D'autres facteurs d'ordre alimentaire pourraient avoir un impact sur l'hyperactivité chez l'enfant. Par exemple, les taux plasmatiques d'acides gras essentiels oméga-3 sont plus bas chez les enfants atteints de TDAH. Il est cependant difficile de savoir si ces faibles niveaux sont une cause ou une conséquence de la maladie.²² Une étude en double-aveugle a montré qu'une supplémentation en acides gras oméga-3 à hauteur d'un gramme par jour pendant trois à six mois avait un effet bénéfique modéré à fort sur les symptômes de la maladie.²³

1.2.4 Facteurs sociaux

Les facteurs sociaux ne peuvent pas à eux seuls causer le TDAH, mais il est probable que de tels facteurs puissent contribuer à la maladie. La qualité des relations entre l'enfant et les personnes chargées de son éducation aurait ainsi un impact sur les capacités de l'enfant à être attentif. Une étude a montré que la prévalence de TDAH était supérieure chez les enfants placés, ainsi que chez les enfants victimes de violences.^{24, 25}

1.3 Physiopathologie

Bien que les mécanismes de la maladie soient loin d'être totalement élucidés, il est certain que les problèmes de comportements des enfants hyperactifs sont liés à des désordres au niveau neurologique.

Les personnes souffrant de TDAH présentent plusieurs types d'anomalies au niveau du système nerveux central. On remarque tout d'abord des anomalies structurelles au niveau du cerveau. En effet, chez ces personnes, le cerveau est anormalement symétrique, entraînant parfois des difficultés de perception de l'asymétrie de l'espace. La région du cerebellum vermis aidant au contrôle des émotions et à la motivation est rétrécie.²⁶

Par ailleurs, plusieurs des zones responsables de la production de dopamine sont anormalement petites (cortex préfrontal, globus pallidus et caudate nucleus), ce qui résulte en des taux de dopamine anormalement faibles chez les personnes atteintes de la maladie. Une étude conduite sur dix ans par le National Institute of Mental Health a mis en évidence que le cerveau des enfants et adolescents atteints de TDAH est plus 3 à 4% plus petit que celui des enfants non atteints par la pathologie, et que cette différence n'est pas liée au traitement.²⁷

Le déficit dopaminergique est également causé par une surabondance d'environ 70% du nombre de transporteurs de dopamine DAT₄ sur la membrane des neurones du cortex préfrontal,²⁸ d'une absence d'activité des récepteurs dopaminergiques D₄ à la

suite de la mutation génétique également citée plus haut, ainsi que d'une production insuffisante de DOPA-décarboxylase nécessaire à la synthèse de la dopamine. Cependant, cette déficience enzymatique s'atténue à l'âge adulte.²⁹

Chez les personnes souffrant de TDAH, la vascularisation de la zone du putamen, structure impliquée dans la régulation du comportement moteur, est anormalement faible, et ce d'autant plus que le TDAH est sévère.

Enfin, on note également des anomalies endocriniennes, notamment dans les formes avec hyperactivité/impulsivité prédominantes, où l'on peut observer des taux anormaux d'hormones thyroïdiennes (T3, T4 et TSH). Même si la cause n'est pas encore élucidée, cela pourrait expliquer l'existence des différents types de TDAH.

Les caractéristiques biologiques décrites précédemment ont un impact principalement (mais pas uniquement) sur le cycle de la dopamine. Des études récentes tendent cependant à confirmer l'implication d'autres neurotransmetteurs comme la sérotonine.³⁰ Des anomalies du système sérotoninergique seraient ainsi en partie responsables de la maladie, ce qui explique l'efficacité des antidépresseurs chez certains patients souffrant de TDAH. L'implication d'une composante sérotoninergique dans la physiopathologie du TDAH est cependant intimement liée à celle du système dopaminergique, dans la mesure où la dopamine est un neurotransmetteur d'activation, qui active la sécrétion de sérotonine par le neurone cible. La sérotonine, en revanche, est un neurotransmetteur de l'inhibition.

Au niveau du cortex préfrontal, du caudate nucleus et du globus pallidus, les neurones dopaminergiques entraînent une diminution de l'activité motrice. La combinaison de tous ces éléments conduit donc à un manque d'inhibition dans les pensées et dans les actes, caractéristique des personnes souffrant de TDAH. Différents modèles ont été proposés pour fournir une interprétation du TDAH plus complète qu'un simple dysfonctionnement du système dopaminergique. Les différents modèles sont complémentaires, mais les approches très différentes. Le TDAH peut ainsi être considéré comme un "dysfonctionnement" cérébral (modèle Barkley¹),³¹ ou bien comme une "différence" cérébrale avec tous ses aspects positifs (créativité et intelligence intuitive supérieures, modèle Hallowell³² ou approche philosophique de Thom Hartmann³³).

Pour mieux comprendre ces différentes approches, il est utile de rappeler ici que selon le modèle Barkley, les différentes activités mentales du cerveau peuvent être groupées en quatre groupes correspondant à quatre grandes fonctions dites exécutives : la mémoire de travail, l'internalisation du langage, le contrôle des émotions et de la motivation, et enfin la fonction de "reconstitution", associée à la créativité et la flexibilité.³⁴

Selon Barkley, le TDAH est une déficience du contrôle de soi dans tous les domaines. Ainsi, un enfant atteint de TDAH n'a pas la capacité de tirer spontanément les leçons de ses erreurs. Il aura donc tendance à commettre plusieurs fois les mêmes erreurs.

¹ Pr. Russell A. Barkley, professeur de psychiatrie et professeur de neurologie à Harvard, et directeur de service hospitalier psychologie-psychiatrie dans le Massachusetts

Dans le TDAH, chacun des groupes d'activités mentales citées ci-dessus serait en "dysfonctionnement". Selon Barkley, les personnes atteintes de TDAH ont une perception différente du temps qui passe. Elles vivent dans l'instant présent et ne sont pas capables de se projeter dans le futur.

D'autres spécialistes du TDAH comme le Dr. Hallowell, de la Harvard Medical School suggèrent une interprétation plus positive et insistent au contraire sur l'intuition, la créativité, l'imagination et la vivacité, généralement supérieures chez les personnes atteintes de TDAH.

1.4 Symptômes

Il faut distinguer le TDAH chez l'enfant et chez l'adulte.

1.4.1 Chez l'enfant

Bien que tous les enfants soient parfois inattentifs, hyperactifs ou impulsifs, ceux qui sont atteints de TDAH le sont à un degré supérieur, et de manière beaucoup plus récurrente. Parmi les enfants atteints de TDAH, environ un sur trois commence à présenter des troubles du comportement dès sa première année de vie, avec des symptômes variés (pleurs plus fréquents et prolongés, difficulté à s'alimenter, activité motrice supérieure à la normale, troubles du sommeil...).

Dès l'âge de six ans, les enfants hyperactifs présentent un manque d'attention soutenue, une incapacité à se concentrer, une instabilité émotionnelle ainsi qu'une

impulsivité et des difficultés à obéir. Des signes neurologiques mineurs comme une incoordination motrice fine sont également souvent observés.

Les symptômes de l'hyperactivité sont précisément décrits dans la 4ème édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* de l'Association américaine de psychiatrie, le DSM-IV (1994).³⁵ Il s'agit d'un tableau de symptômes organisés en trois catégories : inattention, hyperactivité et impulsivité.

Un enfant présentant des symptômes d'inattention :

- souvent, ne parvient pas à prêter attention aux détails ou commet des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités;
- a souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux;
- semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement;
- souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires (cela n'est pas dû à un comportement d'opposition, ni à une incapacité à comprendre les consignes);
- a souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités;
- souvent, évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (comme le travail scolaire ou les devoirs à la maison);
- perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (par exemple jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres ou outils);
- souvent, se laisse facilement distraire par des stimuli externes;
- a des oublis fréquents dans la vie quotidienne.

Un enfant présentant des symptômes d'hyperactivité :

- remue souvent les mains ou les pieds, ou se tortille sur son siège;
- se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis;
- souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'impatience motrice);
- a souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir;
- est souvent "sur la brèche" ou agit souvent comme s'il était "monté sur ressorts";
- parle souvent trop.

Un enfant présentant des symptômes d'impulsivité :

- laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée;
- a souvent du mal à attendre son tour;
- interrompt souvent les autres ou impose sa présence (par exemple, fait irruption dans les conversations ou dans les jeux).

Dans la majorité des cas ces symptômes engendrent d'importantes difficultés scolaires. Les enfants hyperactifs ont tendance à perturber la classe et à avoir des rapports difficiles avec leur enseignant. Leurs interactions sociales sont aussi fortement perturbées. Ils sont ainsi souvent rejetés par leurs camarades et en conflit avec leur famille. Par rapport à des enfants d'intelligence comparable, les enfants hyperactifs ont trois fois plus de risques d'être confrontés à l'échec scolaire. Ce constat est d'autant

plus frappant qu'il a été montré que les enfants souffrant de TDAH ont souvent une imagination et une créativité remarquable et un potentiel intellectuel souvent élevé (QI statistiquement supérieur à la moyenne).

Cependant, avec un traitement et une prise en charge adéquats, ces enfants peuvent s'épanouir et suivre un cursus scolaire normal.

1.4.2 Le TDAH à l'âge adulte

Le TDAH de l'enfant persiste souvent à l'âge adulte, les symptômes ne disparaissant que dans 30% des cas. Cependant, du fait de la faible reconnaissance de la pathologie chez l'adulte jusqu'à récemment, elle demeure sous-diagnostiquée. La complexité du tableau clinique contribue également à rendre le diagnostic difficile chez les adultes. En effet, chez l'adulte, les symptômes du TDAH sont beaucoup plus variés, et les signes sont beaucoup moins évidents que pour les enfants chez qui le diagnostic est difficile à poser. Un TDAH ne sera diagnostiqué chez l'adulte que si un diagnostic de TDAH avait été fait pendant son enfance.³⁶ De manière générale, les symptômes d'hyperactivité/impulsivité sont plus rares chez l'adulte, le tableau clinique ayant tendance à virer vers les symptômes d'inattention.

Par ailleurs, chez les adultes atteints de TDAH on observe une grande prévalence de troubles addictifs, abus et dépendances de substances légales (alcool, tabac, somnifères-benzodiazépines) ou illégales (cocaïne, cannabis, héroïne et opiacés). Certaines études montrent que le risque d'abus ou de dépendance à des substances est

deux fois plus élevé et que ce même risque concernant la combinaison de drogues et d'alcool est quatre fois plus élevé chez ces personnes.³⁷

Le TDAH à l'âge adulte est une pathologie reconnue dans la plupart des pays depuis plusieurs décennies. La pathologie figure ainsi dans les programmes de psychiatrie des universités américaines depuis les années 1970. Néanmoins, elle n'est toujours pas reconnue en France et son enseignement ne figure pas dans les programmes des futurs psychiatres. Des campagnes d'information à l'initiative d'associations ont cependant lieu ponctuellement afin de sensibiliser le public et les professionnels. La plus significative d'entre elles, la *Semaine Européenne sur les Troubles de l'Attention*, organisée en septembre 2009 avec des conférences à Paris, Marseille, Lille et Strasbourg, a permis de lancer la première étude épidémiologique française sur le sujet, sur le secteur pilote de Nice.

1.5 Diagnostic

Comme mentionné précédemment, le diagnostic initial de la maladie est posé pendant l'enfance. C'est un diagnostic clinique qui repose sur une procédure rigoureuse alliant un examen physique global, une anamnèse familiale et de l'enfant, un examen des capacités auditives, visuelles, intellectuelles et psychomotrices, ainsi qu'un électro-encéphalogramme et des tomographies axiales (scan cérébral).

Il s'appuie sur le manuel psychiatrique DSM-IV² et sur l'élimination d'autres facteurs grâce à des examens complémentaires. Il existe aussi des questionnaires à remplir pour

les parents et les enseignants, afin de se rendre compte le plus exactement possible de la situation. Il n'existe aucun test unique, répétable et fiable à 100%.

Un diagnostic médical rigoureux est d'autant plus important que la pathologie a tendance à être sur-diagnostiquée par les parents qui "auto-diagnostiquent" leur enfant comme étant hyperactif dès lors qu'il y a une situation d'échec scolaire.

1.5.1 Diagnostic selon les critères du DSM-IV

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV)² édité par l'American Psychiatric Association définit plusieurs critères pour le diagnostic du TDAH :

A. Présence soit de (1), soit de (2):

(1) Au moins six des symptômes d'inattention (*cf. 1.4 Symptômes*) ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est inadapté ou ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant.

(2) Au moins six des symptômes d'hyperactivité/ impulsivité (*cf. 1.4 Symptômes*) ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est inadapté ou ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant.

B. Certains des symptômes d'hyperactivité/ impulsivité ou d'inattention ayant provoqué une gêne fonctionnelle étaient présents avant l'âge de 7 ans.

C. Présence d'un certain degré de gêne fonctionnelle liée aux symptômes dans deux ou plus de deux types d'environnement différents (par exemple, à l'école/ au travail et à la maison).

D. On doit mettre clairement en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel.

E. Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'un trouble envahissant du développement, d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif ou trouble de la personnalité).

La majorité des patients présentent une forme combinée ou mixte du TDAH, avec à la fois des symptômes d'inattention et d'hyperactivité/ impulsivité. Lors du diagnostic, le sous-type de TDAH (combiné, inattention prédominante ou hyperactivité-impulsivité prédominante) est déterminé grâce à la liste des symptômes décrite par le DSM-IV (*cf. 1.4 Symptômes*).

1.5.2 Examens complémentaires

Les critères décrits par le DSM-IV sont des symptômes, sans indication précise de leur sévérité ni de mesure de la gravité du handicap social engendré. Compte tenu du manque de spécificité de ces critères, le diagnostic différentiel du TDAH n'est pas aisé. Un enfant très actif peut satisfaire à certains critères du DSM-IV sans

obligatoirement être atteint de TDAH. Par exemple, la plupart des critères du DSM-IV ne permettent pas de différencier un TDAH d'un trouble bipolaire. Il est donc nécessaire de procéder à des examens complémentaires qui permettent d'étoffer le diagnostic.

Le diagnostic de TDAH doit être assorti de scores élevés et étroitement corrélés entre différentes grilles psychométriques. Les grilles significatives les plus couramment utilisées pour le TDAH sont les grilles de Conners. Les tests d'évaluation des fonctions exécutives (SET pour "Six Elements Test" et HSCT pour "Hayling Sentence Completion Test") seraient plus fiables, mais ils sont moins utilisés jusqu'à présent.

Les autres causes potentielles de la pathologie (allergènes, psychologiques,...) doivent être écartées. Le recours à l'imagerie cérébrale (PET, EEG, IRM) n'est cependant nécessaire que dans peu de cas, comme par exemple lors d'une suspicion de traumatisme crânien.

Si le diagnostic est ambigu, ou dans les cas pour lesquels des comorbidités sont soupçonnées, des évaluations neuropsychologiques sont effectuées. Les différentes capacités cognitives, émotionnelles et motrices sont estimées et comparées à une moyenne statistique. Les résultats des tests pratiqués sont des outils complémentaires utiles aux professionnels de santé pour établir une stratégie thérapeutique et proposer la prise en charge la plus complète et la plus adaptée.

1.6 Comorbidités

Comme la plupart des pathologies psychiatriques, le TDAH présente de nombreuses comorbidités, et le diagnostic différentiel n'est pas toujours aisé. On estime que plus de la moitié des enfants atteints de TDAH souffrent également d'un trouble comorbide. Les principales pathologies associées au TDAH sont les suivantes³⁸ : troubles d'opposition-défiance et troubles du comportement, troubles anxieux, troubles de l'humeur, syndrome de Gilles de la Tourette et troubles de l'apprentissage.

1.6.1 Troubles d'opposition-défiance et du comportement

Le trouble d'opposition-défiance (ODD : agressivité et propension permanente à défier autrui) ou sa variante sévère (et plus rare), le trouble du comportement (ou trouble des conduites, recours incontrôlé à la violence et à la destruction), figurent parmi les pathologies les plus fréquemment associées au TDAH. Des études épidémiologiques indiquent que ces deux troubles sont présents chez 40% à 70% des enfants présentant un TDAH.³⁹ Il est important de noter que cette comorbidité n'est pas unidirectionnelle, puisque des études portant sur des enfants diagnostiqués comme présentant un trouble d'opposition-défiance ou un trouble du comportement, ont montré que 40 % à 60 % d'entre eux présentaient également un TDAH.⁴⁰

1.6.2 Troubles anxieux

Concernant le champ clinique des troubles anxieux, des études ont montré que 30 % à 40 % des enfants atteints de TDAH présentaient également un trouble anxieux.⁴¹ Parmi les troubles anxieux retrouvés chez ces enfants, l'anxiété de séparation est celui qui domine jusqu'à l'âge de 12 ans, avec une prévalence de 25 à 30% à cet âge, mais

qui diminue par la suite.

Par ailleurs, montrant qu'ici aussi il n'y a pas d'uni-directionnalité de la comorbidité, des études menées auprès d'enfants présentant un trouble anxieux ont indiqué que 15 % à 30 % de ces enfants souffraient également de TDAH.

En ce qui concerne les troubles obsessionnels-compulsifs, la prévalence parmi les personnes atteintes de TDAH se situe autour de 6 à 10% selon les études.⁴²

1.6.3 Troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur concernent 18 à 75% des patients atteints de TDAH.⁴³ Chez les enfants et adolescents atteints de TDAH, il s'agit le plus souvent d'un trouble dysthymique caractérisé par des symptômes dépressifs chroniques, moins sévères que dans l'épisode dépressif majeur, mais persistants sur une longue durée. Chez l'enfant, il s'agit plus d'une humeur irritable, par opposition à l'adolescent ou à l'adulte chez qui on observe plus une humeur déprimée, voire une dépression majeure. Ces troubles de l'humeur entraînent dans de nombreux cas des troubles de l'appétit et du sommeil.

Certains patients atteints de TDAH souffrent également de troubles bipolaires. Chez environ 23% de ces patients seraient diagnostiqués des troubles bipolaires au cours des quatre années suivant le diagnostic de TDAH.⁴⁴ A l'inverse, chez 90% des enfants atteints de troubles bipolaires un TDAH est diagnostiqué.

1.6.4 Syndrome de Gilles de la Tourette

Concernant les relations entre le Syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) et le TDAH, il a été montré que le TDAH était présent chez 47% à 83% des sujets atteints de SGT, selon la sévérité du SGT.⁴⁵ Signalons toutefois que dans une très large étude portant sur la population générale, la prévalence du SGT a été estimée entre 0,5 et 36 pour 10 000.⁴⁶ Les pourcentages donnés de comorbidité du TDAH avec le SGT doivent donc être rapportés à cette faible prévalence.

Le total des pourcentages des prévalences est supérieur à 100%, car plusieurs comorbidités peuvent être cumulées, avec des niveaux très variés de sévérité ou de handicap. Le tableau 1 indique que la prévalence de la plupart des troubles associés au TDAH varie en fonction de l'âge des patients, mais qu'elle dépend aussi du sous-type de TDAH présenté par les patients.

Tableau 1 Comorbidités du TDAH en fonction de l'âge⁴⁷

	< 6 ans	Enfants	Adolescents	Adultes
Sous-type du TDAH	TDAH-C > TDAH-I	TDAH-C > TDAH-I	TDAH-C = TDAH-I	TDAH-C < TDAH-I
Trouble oppositionnel avec provocation	+++	+++	++	+
Trouble de la communication	++	+	+	+
Trouble des conduites	+	++	+++	Tr. Anti-social
Trouble anxieux	- / +	++	+++	+++
Dépression majeure	-	+	++	+++
Dysthymie	-	+	++	+++
Toxicomanie	-	-	+	++

Dans ce tableau, TDAH-C signifie TDAH type combiné et TDAH-I signifie TDAH type inattention prédominante.

Il est important de noter que les troubles associés au TDAH sont parfois dus à la maladie elle-même, surtout si l'évaluation et le traitement se font tardivement. Cependant, ce n'est pas systématique, car dans certains cas, il peut n'y avoir aucun

lien de causalité entre le TDAH et les troubles qui y sont associés.

1.6.5 Troubles de l'apprentissage

Aux comorbidités strictement neuropsychiatriques s'ajoutent les troubles de l'apprentissage pour 25 à 50% des enfants atteints de TDAH. Ils se manifestent sous plusieurs formes : dysphasie, dyslexie, dysorthographe, dyscalculie, dysgraphie, dyspraxies diverses.^{48, 49}

Pour mieux appréhender la relation entre TDAH et troubles de l'apprentissage, il est utile de rappeler les cinq types de facultés requises pour le processus d'apprentissage. Ces facultés sont l'attention (prédisposition à percevoir), la perception sensorielle (notamment vision et audition), l'intégration de l'information (abstraction, organisation), la mémorisation et l'expression-communication (orale, écrite, coordination musculaire...).

Dans le TDAH, parmi ces cinq facultés, deux sont déficientes (attention et mémoire à court-terme) et une troisième fonctionne différemment (intégration de l'information) : la capacité d'organisation est très déficiente, en moyenne 5 ans en-deçà de l'âge mental, et l'enfant présente des problèmes de perception de la symétrie de l'espace et de dyslexie. En revanche, la vitesse d'intégration est très supérieure à la moyenne. Chez les enfants atteints de TDAH, les deux autres facultés nécessaires à l'apprentissage (perception sensorielle et expression) fonctionnent en général normalement.

1.7 Conclusion pour application au développement clinique

L'étude de la physiopathologie du TDAH permet de définir les critères d'efficacité et les paramètres à évaluer lors du développement clinique de nouvelles molécules dans cette indication.

Tout d'abord, l'efficacité sur les symptômes du TDAH est généralement appréciée avec l'échelle d'évaluation ADHD-SRS (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder - Symptoms Rating Scale). C'est un test validé et fiable, qui contient 56 items permettant une évaluation détaillée et complète basée sur le DSM-IV.

Ensuite, l'amélioration de l'impression clinique globale de la maladie (CGI-ADHD-S) reflète la sévérité des symptômes du TDAH par rapport à l'expérience qu'a le clinicien avec des patients atteints de la maladie. La sévérité est évaluée sur une échelle à 7 points (1 : normal, 7 : extrêmement malade)

Enfin, pour la population pédiatrique, le fonctionnement social tel qu'il est observé par les informateurs (parents et enseignants) est classiquement évalué avec le SSRS (social skills rating system). Développé par Elliott et Gresham, le SSRS a été publié en 1990 par The American Guidance Services afin d'identifier et de classer des enfants soupçonnés d'avoir des troubles du comportement social.⁵⁰

2. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU TDAH

2.1 Objectifs du traitement

Les traitements disponibles sont symptomatiques et il n'existe aucun traitement curatif du TDAH. Pour la majorité des enfants, les traitements disponibles réduisent les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité et améliorent leur capacité à se concentrer, travailler et apprendre. Les médicaments peuvent aussi améliorer la coordination physique. Le but du traitement est donc de minimiser le poids de la maladie pour l'enfant et son environnement, ainsi que de limiter au maximum les troubles relationnels et les difficultés d'apprentissage.

De nombreuses approches sont utilisées pour la prise en charge du TDAH : médicaments psychotropes, interventions psychosociales, mesures diététiques, traitements homéopathiques à base de plantes, méditation, etc... Les preuves concernant l'intérêt d'une prise en charge non-médicamenteuse du TDAH sont insuffisantes. Les données concernant l'efficacité d'un traitement médicamenteux sont en revanche assez convaincantes, la question-clé restant néanmoins de savoir dans quels cas le recours aux médicaments est réellement nécessaire. Cependant, en raison de la complexité de la maladie et de l'existence fréquente de comorbidités, une prise en charge pluridisciplinaire du TDAH semble particulièrement adaptée.^{51, 52}

2.2 Traitements médicamenteux

Les médicaments indiqués dans le TDAH ayant principalement été étudiés chez des enfants à partir de cinq à six ans, les résultats ne peuvent pas être extrapolés aux

enfants plus jeunes.⁵³ C'est à cet âge, correspondant au début de l'apprentissage de la lecture et de l'écriture, que les premiers signes « scolaires » apparaissent, et que le diagnostic de TDAH peut commencer à être posé chez les enfants.

2.2.1 Les psychostimulants

En pharmacothérapie, les stimulants sont les médicaments de premier choix dans le traitement du TDAH, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, malgré des effets indésirables bien connus et fréquemment rapportés.

De nombreux essais cliniques à court terme contre placebo ont démontré une réduction significative des symptômes d'hyperactivité, d'impulsivité et d'inattention, et une amélioration des performances intellectuelles chez des enfants et des adolescents traités par des stimulants.⁵⁴

Le méthylphénidate

En France, le méthylphénidate (Ritaline®, Concerta®) est la seule molécule autorisée dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant. Il s'agit d'un sympathomimétique à action centrale, qui inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine par leurs transporteurs synaptiques respectifs, augmentant ainsi leur concentration dans la fente synaptique.⁵⁵ Le méthylphénidate reste le traitement du TDAH le plus efficace. Il est administré chez les enfants de plus de six ans. Sa prescription est réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en

neurologie, psychiatrie et pédiatrie. Il est inscrit sur la liste des stupéfiants et, à ce titre, la prescription doit être renouvelée tous les 28 jours.

La plupart des études cliniques portant sur le méthylphénidate sont relativement courtes (souvent 3 semaines à 3 mois),⁵⁶ ce qui est en contradiction avec la pratique clinique courante, qui consiste à administrer la molécule pendant plusieurs années. Face à l'absence de données suffisantes concernant la sécurité et l'efficacité de l'utilisation de ce traitement à long-terme, la Commission Européenne a demandé au CHMP en 2007 d'entamer une procédure selon l'Article 31 de la Directive 2001/83/EC, pour réévaluer le rapport bénéfice-risque de tous les produits contenant du méthylphénidate autorisés dans l'UE. En Janvier 2009, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice-risque du méthylphénidate dans le TDAH était toujours favorable mais qu'il était nécessaire de fournir de nouvelles données sur les effets à long-terme du traitement chez les enfants et jeunes adultes.⁵⁷

La posologie initiale conseillée pour les formulations à libération immédiate est de 5 à 10 mg en une ou deux prises quotidiennes. En cas de besoin, les doses peuvent être augmentées jusqu'à 60 mg par jour.⁵⁸ L'effet du méthylphénidate se maintient pendant 3 à 5 heures. Le schéma posologique de cette forme galénique nécessite au moins une prise à l'école, ce qui contribue à la stigmatisation sociale de l'enfant.

Le méthylphénidate à libération prolongée (Ritaline LP®, Concerta LP®) agit jusqu'à 12 heures après la prise, permettant ainsi une seule prise par jour, ce qui entraîne une

meilleure observance thérapeutique par rapport aux formulations à libération immédiate. Un autre avantage des formes à libération prolongée est qu'elles permettent d'obtenir un effet plus régulier au cours de la journée, ce qui limite les phénomènes de rebond. Bien que provenant d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ces affirmations n'ont pas été confirmées dans des études cliniques comparant directement ces deux types de formulations.⁵⁹ Depuis 2007, le méthylphénidate est également disponible sous la forme de dispositifs transdermiques.

Quelques études sur l'efficacité d'un traitement par méthylphénidate chez l'adulte atteint de TDAH montrent des résultats positifs à court terme.⁶⁰ Il n'existe aucune donnée concernant l'effet à long terme.

Les amphétamines

Ce sont des amines sympathicomimétiques à action centrale stimulante et anorexigène.⁶¹ Contrairement au méthylphénidate qui agit sélectivement en inhibant la recapture des catécholamines, les amphétamines agissent à des niveaux moléculaires multiples. Ainsi, elles libèrent les monoamines par un mécanisme dépendant du calcium, probablement en convertissant les transporteurs dopaminergiques et noradrénergiques en canaux qui permettent un efflux massif de molécules, au lieu de recycler une molécule de dopamine (DA) ou noradrénaline (NA) par seconde. Par ailleurs, elles inversent le flux au niveau des transporteurs vésiculaires des monoamines, augmentant ainsi les taux de sérotonine. Enfin, les amphétamines

inhibent la monoamine-oxydase (MAO), ce qui diminue la dégradation et donc augmente les taux synaptiques des trois monoamines (DA, NA, 5-HT).

La comparaison entre les formes isomères dextrogyre et lévogyre indique que la dextroamphétamine serait plus efficace. Non disponible en France pour le traitement du TDAH, la dextroamphétamine l'est en Belgique, mais uniquement sous la forme de préparation magistrale. En revanche, il s'agit du traitement de référence aux Etats-Unis.

La posologie recommandée varie entre 25 et 40 mg par jour. La dextroamphétamine doit être arrêtée progressivement étant donné qu'une fatigue et une dépression pourraient survenir en cas d'arrêt brutal du traitement. Longtemps prescrite dans la pathologie, la pémoline n'est plus conseillée en raison de cas rapportés d'hépatotoxicité fatale.⁶²

Le tableau 2 synthétise les différentes formes disponibles de méthylphénidate et d'amphétamines dans le monde en 2010 :

Tableau 2 Spécialités à base de méthylphénidate et d'amphétamines disponibles dans le monde en 2010

Principe Actif	Nom commercial	DCI
Méthylphénidate	Ritalin	méthylphénidate
	Ritalin SR	méthylphénidate (libération prolongée)
	Ritalin LA	méthylphénidate (longue durée d'action)
	Concerta	méthylphénidate (longue durée d'action)
	Metadate ER	méthylphénidate (libération prolongée)
	Metadate CD	méthylphénidate (libération prolongée)
	Daytrana	méthylphénidate (dispositif transdermique)
	Methylin	méthylphénidate (solution buvable et gommes à mâcher)
	Focalin	dexméthylphénidate
	Focalin XR	dexméthylphénidate (libération prolongée)
Amphétamines	Adderall	amphétamine
	Adderall XR	amphétamine (libération prolongée)
	Desoxyn	chlorhydrate de méthamphétamine
	Dexedrine	dextroamphétamine
	Dextrostat	dextroamphétamine

Toxicité des psychostimulants

Les psychostimulants induisent de nombreux effets indésirables. Les plus fréquents sont : anorexie, diminution de l'appétit, diarrhées et troubles du sommeil. Ces effets dépendent de la dose et sont plus intenses avec les formes à libération prolongée. Ils sont également plus fréquents avec les amphétamines qu'avec le méthylphénidate.⁶³

L'effet anorexigène des stimulants a soulevé des questions concernant leur effet à long terme sur la croissance. Là encore, l'effet des amphétamines sur la croissance serait plus prononcé qu'avec le méthylphénidate.⁶⁴

Parmi les effets indésirables moins fréquents, on retrouve des convulsions, un comportement compulsif, une absence de spontanéité et des réactions psychotiques. Les stimulants centraux sont également à l'origine de phénomènes de tolérance/sensibilisation et de dépendance.

Des effets cardiovasculaires sont également rapportés (hypertension et tachycardie).⁶⁵ En 2005, douze cas de mort subite, de décès liés à des troubles cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés au Canada chez des enfants et des adolescents traités par Adderall XR⁶⁶ (mélange d'amphétamine et de dextroamphétamine commercialisé par Shire Biochem Inc.), ce qui a entraîné le retrait temporaire du produit du marché canadien. Après évaluation, la FDA a conclu que les stimulants devraient être utilisés avec précaution chez les enfants et adolescents ayant une maladie cardiaque préexistante.

2.2.2 Les non-psychostimulants

L'atomoxétine

L'atomoxétine (Strattera®) est un inhibiteur spécifique de la recapture de la noradrénaline développé pour le traitement du TDAH par Lilly®. Des études à court terme (6 à 12 semaines), ont démontré que l'atomoxétine avait une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes du TDAH.⁶⁷ L'une d'elles a montré que le nombre de jeunes filles d'âge scolaire dont les symptômes étaient réduits était significativement supérieur si elles étaient traitées par l'atomoxétine que si on leur avait administré un placebo (15.8 contre 5.8, respectivement, $p = 0,002$).⁶⁸ Chez

les enfants et les adolescents présentant des comorbidités comme des tics nerveux ou des troubles du spectre autistique, une amélioration des symptômes par l'atomoxétine a également été démontrée.⁶⁹ Dans une étude en ouvert à l'initiative de Lilly®, il a été démontré que l'atomoxétine était comparable au méthylphénidate.⁷⁰ Les résultats sont cependant à nuancer, car une autre étude, menée cette fois par des exploitants de psychostimulants, a démontré que l'atomoxétine était moins efficace que ces derniers ($p < 0,001$).^{71, 72}

L'atomoxétine n'est pas disponible en France. Son effet chez l'adulte a été rapporté dans plusieurs études à court terme (10 semaines) en double aveugle contrôlée par placebo.⁷³ Les données à plus long terme font défaut.

Les effets secondaires fréquemment rapportés avec l'atomoxétine sont des douleurs abdominales (18%), une diminution de l'appétit (16%), des nausées (9%) et des vomissements (11%). De nombreux patients traités par l'atomoxétine ressentent une légère augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle. Le recul est cependant assez limité quant à son innocuité à long terme. Une analyse effectuée par la FDA a rapporté une augmentation des idées suicidaires chez les enfants et les adolescents traités par l'atomoxétine, ce qui a également conduit l'agence américaine à émettre des mises en garde.^{74, 75}

Les antidépresseurs

Parmi les antidépresseurs tricycliques (ATC), seuls la désipramine et l'imipramine ont été étudiés dans le traitement du TDAH chez l'enfant, et ce à court terme. Il a été démontré que la désipramine et l'imipramine à des doses allant jusqu'à 3,5 mg/kg/jour avaient une efficacité supérieure au placebo dans la réduction des symptômes du TDAH ($p < 0,001$), mais que leur efficacité était inférieure à celle du méthylphénidate ($p < 0,001$).⁷⁶ Dans des études de comparaison directe, les stimulants ont démontré leur supériorité par rapport aux antidépresseurs tricycliques. En revanche, ces derniers restent un second choix raisonnable pour traiter les patients atteints de TDAH, surtout dans les cas de comorbidité avec l'énurésie⁷⁷ ou le syndrome de Gilles de la Tourette.⁷⁸ En général, on considère que les antidépresseurs tricycliques doivent être utilisés avec prudence chez l'enfant, étant donné le risque d'effets indésirables graves⁷⁹, notamment d'effets cardiovasculaires létaux.^{80, 81}

Un autre antidépresseur, le bupropion (Zyban® et Wellbutrin®), agit essentiellement comme inhibiteur de la recapture de noradrénaline, même s'il a été démontré dans des études chez l'animal qu'il avait également une faible activité inhibitrice au niveau de la recapture de la dopamine.^{82, 83} Son efficacité dans le traitement du TDAH a été évaluée dans plusieurs essais contrôlés en double aveugle.⁸⁴

Les antidépresseurs sont également cités comme étant option thérapeutique chez l'adulte lorsque le traitement par stimulants centraux est contre-indiqué, mais les données sont peu nombreuses. L'intérêt du bupropion dans le traitement du TDAH

chez les adultes a été mis en évidence dans plusieurs études, mais son efficacité reste inférieure à celle des psychostimulants.⁸⁵

Les antihypertenseurs centraux

Des agonistes α -2 adrénergiques, clonidine et guanfacine, ont été étudiés chez les enfants atteints de TDAH, mais en raison d'un manque de données concernant l'efficacité et la sécurité de ces molécules, ils ne sont pas prescrits en routine.⁸⁶

A une dose journalière allant de 0,1 à 0,24 mg, la clonidine a un effet modéré sur les symptômes du TDAH chez l'enfant et l'adolescent. Elle est toutefois liée à un certain nombre d'effets indésirables,⁸⁷ comme une sécheresse de la bouche, une sédation et une bradycardie. En cas d'arrêt brutal du traitement, un effet rebond avec une hypertension peut survenir, bien que l'existence de ce phénomène de rebond soit incertaine chez les patients non-hypertendus à l'origine.

Le modafinil

Indiqué dans le traitement de la narcolepsie, l'effet sympathomimétique d'action centrale du modafinil (Provigil®, Modiodal®, Alertec® et Modasomil®) a été démontré dans quelques études chez des enfants et des adolescents atteints de TDAH.^{88, 89, 90} Un rapport de la FDA fait état de quelques cas d'éruptions cutanées graves et de syndrome de Stevens-Johnson chez des enfants atteints de TDAH traités par le modafinil.⁹¹

Chez l'adulte, une petite étude contre placebo suggère un effet bénéfique du modafinil (enregistré en France uniquement dans le traitement de la narcolepsie) à une dose de 200 mg par jour chez l'adulte atteint de TDAH.⁹² Par ailleurs, une autre étude a comparé le modafinil à la dextroamphétamine d'une part, et à un placebo d'autre part, et a conclu que le modafinil constituait une alternative intéressante au traitement par psychostimulants.⁹³

2.3 Traitements non-médicamenteux

Bien que les traitements médicamenteux aient fait leurs preuves, d'autres approches sont possibles pour la prise en charge des patients atteints de TDAH.

2.3.1 Interventions psychosociales

Malgré la place prédominante du traitement pharmacologique dans la prise en charge du TDAH, les interventions psychologiques sont d'un grand intérêt pour les cliniciens et les chercheurs, pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il y a toujours une possibilité de non-réponse aux traitements médicamenteux ou de mauvaise tolérance à ces traitements. Ensuite, la marge thérapeutique des traitements disponibles est relativement étroite et leur efficacité est souvent de courte durée. Enfin, l'utilisation des traitements disponibles, qu'il s'agisse de psychostimulants ou d'antidépresseurs, provoque des objections et pose des questions d'ordre éthique, notamment dans le contexte où il n'y a aucun biomarqueur de la maladie, ni de test diagnostique fiable à 100%.

Les interventions psychologiques pour le traitement du TDAH impliquent un éventail d'approches comportementales cognitives, à savoir des interventions comportementales et une formation des parents.

Une étude à large échelle, l'étude MTA (Multimodel Treatment Study of Children with ADHD), a été menée chez 579 enfants âgés de 7 à 10 ans et suivis pendant 14 mois, afin d'étudier l'efficacité de différents types de prises en charge du TDAH.⁹⁴ Les enfants ont été répartis en quatre groupes ayant reçu chacun soit :

1. une thérapie comportementale intensive
2. une prise en charge médicamenteuse intensive
3. l'association des deux
4. des prestations de soins habituelles, fournies par le système d'assurance maladie classique. La plupart des patients de ce groupe (67.4%) ont reçu des traitements médicamenteux (méthylphénidate dans la majorité des cas, mais aussi amphétamines, pémoline, antidépresseurs tricycliques, clonidine / guanfacine, bupropion). Environ 10% des patients ont été traités par plusieurs de ces médicaments. Par ailleurs, 15% des patients ont reçu des antidépresseurs (hors ATC et bupropion) en plus de leur traitement.

L'étude a démontré une amélioration significative des symptômes du TDAH des enfants des groupes 2 et 3 par rapport aux groupes 1 et 4, démontrant l'intérêt d'un traitement pharmacologique dans le TDAH.

A l'inverse, l'étude n'a pas pu mettre en évidence d'avantage significatif du traitement comportemental par rapport aux prestations de soins habituelles chez l'enfant avec type combiné de TDAH. Une des limites de cette étude réside toutefois dans le fait que, dans le groupe d'enfants recevant les prestations habituelles de soins, deux enfants sur trois recevaient un traitement médicamenteux (stimulants centraux, clonidine ou antidépresseurs), ce qui fait qu'il est impossible d'évaluer l'avantage par rapport à une absence de traitement. Toutefois, une étude randomisée portant sur 34 parents a montré un effet significativement favorable de la formation des parents.⁹⁵

2.3.2 Mesures diététiques

Actuellement, les preuves sont insuffisantes pour pouvoir recommander systématiquement une intervention diététique chez les patients atteints de TDAH.

2.3.3 Autres interventions

Les preuves disponibles pour les autres traitements non-médicamenteux comme l'exercice physique, la méditation et la chiropraxie sont également insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur un éventuel bénéfice de ces approches.

Chez l'adulte, des études randomisées ont mis en évidence l'effet bénéfique de l'ajout d'une thérapie comportementale cognitive au traitement médicamenteux chez les patients présentant encore des symptômes résiduels de TDAH.⁹⁶

2.4 Traitements combinés

2.4.1 Association de plusieurs médicaments

Il n'existe pas suffisamment de données pour pouvoir se prononcer quant à un avantage éventuel d'une association de médicaments dans le traitement du TDAH. Dans tous les cas, les traitements médicamenteux combinés doivent être réservés aux enfants présentant des troubles graves ou une comorbidité.

2.4.2 Association de médicaments et de traitements non-médicamenteux

D'après les données disponibles, il ne semble pas que l'effet d'un traitement médicamenteux soit renforcé lorsqu'un traitement non-médicamenteux est ajouté. Cependant, de meilleurs résultats globaux sont obtenus en combinant les deux types de prise en charge.

3. MEDICAMENTS EN COURS DE DEVELOPPEMENT DANS LE TRAITEMENT DU TDAH

Les traitements médicamenteux actuellement disponibles dans le traitement du TDAH ne répondent donc pas complètement au besoin médical, dans la mesure où ils induisent une toxicité importante. Par ailleurs, les données chez l'adulte sont peu nombreuses, alors que la population concernée s'avère être relativement importante. Face à ce besoin, plusieurs laboratoires développent actuellement des molécules dans cette pathologie. Elles se trouvent à l'heure actuelle à divers stades de développement et sont rassemblées dans le tableau 3.

Tableau 3 Molécules en Développement dans le Traitement du TDAH en 2010⁹⁷

Nom / Molécule	Action pharmacologique	Laboratoire	Phase de développement
Intuniv® (guanfacine)	Agoniste Alpha-2A-adrénergique	<u>Shire Pharmaceuticals</u>	MAA en évaluation FDA
Altropane	Radioligand fortement sélectif du transporteur DA	<u>Boston Life Sciences</u>	Phase II
ABT-089	Agoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine	<u>Abbott Laboratories</u>	Phase II
ABT-894	Agoniste des récepteurs nicotiques de l'Ach	<u>Abbott Laboratories</u>	Phase II
PF-03654746	Antagoniste des récepteurs de l'histamine H3	<u>Pfizer</u>	Phase II
Eltoprazine	Agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT1B	<u>PsychoGenics</u>	Phase II
DOV-102,677	inhibiteur de la recapture de DA/NE/5-HT (avec une action préférentielle pour le transporteur DA)	<u>DOV Pharmaceuticals</u>	Phase I
SON-216 (bifemelane)	/	<u>Sosei</u>	Phase I
SPD-483	ATS (System Amphétaminique Transdermique)	<u>Shire Pharmaceuticals</u>	Preclinical

II. DEUXIEME PARTIE : PROJET DE DEVELOPPEMENT D'UN AGONISTE DES RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES 5-HT1A, L'OSEMOZOTAN, DANS LE TROUBLE DEFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITE, CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE.

1. LE CONTEXTE PHARMACOECONOMIQUE : LE MARCHE MONDIAL DU TDAH

Le TDAH constitue un marché doté d'un potentiel intéressant dans la mesure où la pathologie reste encore peu connue et diagnostiquée, que ce soit chez l'enfant ou encore plus chez l'adulte.

1.1 Epidémiologie du TDAH

Le TDAH se rencontre partout dans le monde et dans toutes les classes sociales. C'est l'une des affections neurologiques les plus fréquentes chez l'enfant, sa prévalence dans le monde chez les moins de 19 ans étant estimé à environ 5,29% (95% CI = 5,01-5,56).⁹⁸ Les taux de prévalence sont cependant très hétérogènes et varient selon la source de référence, mais aussi en fonction des critères de diagnostic utilisés ainsi que de la population étudiée. Le DSM-IV-TR avance un taux légèrement plus élevé (3-7%). Les symptômes du TDAH diminuent avec l'âge, mais d'après les résultats d'études prospectives⁹⁹, ils sont encore présents au cours de l'adolescence chez 22 à 85% des enfants diagnostiqués initialement, et dans 30 à 60% des cas ils persistent à l'âge adulte.

Une méta-analyse portant sur plus de 300 articles et 102 études comprenant un total de 171 756 patients a été réalisée en 2007 afin d'estimer la prévalence mondiale du TDAH chez les enfants et les adolescents en fonction de l'âge, du sexe et de la région

géographique (Figure 1).¹⁰⁰ Parmi les études analysées, un tiers avait été réalisé en Amérique du Nord, et un autre tiers en Europe. Le critère de diagnostic le plus souvent utilisé était le DSM-IV.

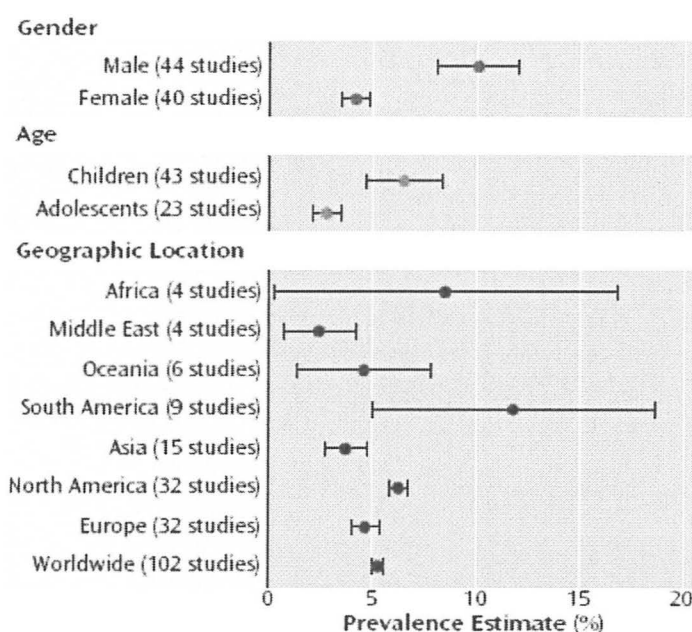


Figure 1 Prévalence du TDAH chez les Enfants et les Adolescents selon les Caractéristiques Démographiques et la Localisation Géographique¹⁰¹

Dans certaines de ces études, les taux de prévalence ont été calculés en fonction de l'âge (43 études) ou du sexe (44 études). Il a été conclu que l'âge et le sexe étaient significativement corrélés au taux de prévalence de la maladie ($p < 0,001$). Par ailleurs, bien que la méthodologie des études ait une influence majeure sur les taux de prévalence calculés, des différences existent entre les régions du monde en termes de prévalence. Il n'y a pas de différence significative entre les taux de prévalence Nord-Américain et Européen ($p = 0,40$). En revanche, le faible nombre d'études réalisées dans d'autres régions comme l'Afrique, le Moyen-Orient et l'Amérique du Sud ainsi que la

grande hétérogénéité des résultats ne permettent pas de conclure avec certitude sur les taux de prévalence dans ces régions.

Au vu des conclusions de l'analyse, il semble évident que le TDAH n'est pas une maladie spécifique à la culture Nord-Américaine, contrairement à ce que les volumes de prescriptions pourraient laisser entendre. Les auteurs estiment cependant que les différences culturelles ont bien un certain impact sur la prévalence de la maladie, mais que cet impact reste limité.

Les données sur les taux de prévalence chez les adultes sont plus rares. Un taux de prévalence moyen de 3,4% a été rapporté dans une enquête transversale¹⁰², avec un taux plus bas pour les pays à faible revenu (1,9%) par rapport aux pays à revenu élevé (4,2%).

Il existe un réel besoin de thérapies innovantes non-psychostimulantes dans cette pathologie chronique pour laquelle il n'y a actuellement pas de traitement curatif. A l'heure actuelle, l'immense majorité des prescriptions se fait aux Etats-Unis où la prévalence atteint 7,8% des enfants d'âge scolaire (soit 4,4 millions d'enfants âgés de 4 à 17 ans) selon le U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bien que plus de 8 millions d'adultes présentent également les symptômes du TDAH aux Etats-Unis, il est estimé que seuls 600 000 d'entre eux seraient traités.

En Europe, le TDAH est encore sous-diagnostiqué en raison de la récente reconnaissance de la maladie. Cependant, un phénomène de mode est observé, avec des parents consultant des psychiatres alors que leurs enfants ne sont pas réellement atteints de TDAH. Deux phénomènes coexistent alors : d'une part, une partie encore élevée de patients réellement atteints mais non-diagnostiqués et non-traités, mais qui tend à diminuer, et d'autre part un nombre croissant de patients traités mais pour lesquels aucun diagnostic fondé n'est établi. Chez ces patients, les traitements psychostimulants présentent un risque de toxicité supérieur par rapport aux patients réellement atteints. Le diagnostic de la maladie n'est pas aisé, mais il est d'autant plus important qu'en cas de faux positif les coûts directs et indirects sont élevés et qu'en cas de faux négatif l'avenir du patient est compromis.

1.2 Marché

Le marché du TDAH est évalué à près de 4 milliards de dollars. La pathologie représente environ 35 millions de prescriptions chaque année dans le monde.

Le marché des traitements du TDAH a connu une augmentation constante au cours de ces dernières années, comme le montre la Figure 2, issue des prévisions IMS Health (société d'études et de conseil pour les industries du médicament et de la santé). Cette tendance devrait se confirmer au cours des années à venir en raison du nombre important d'adultes atteints par la pathologie et non traités.

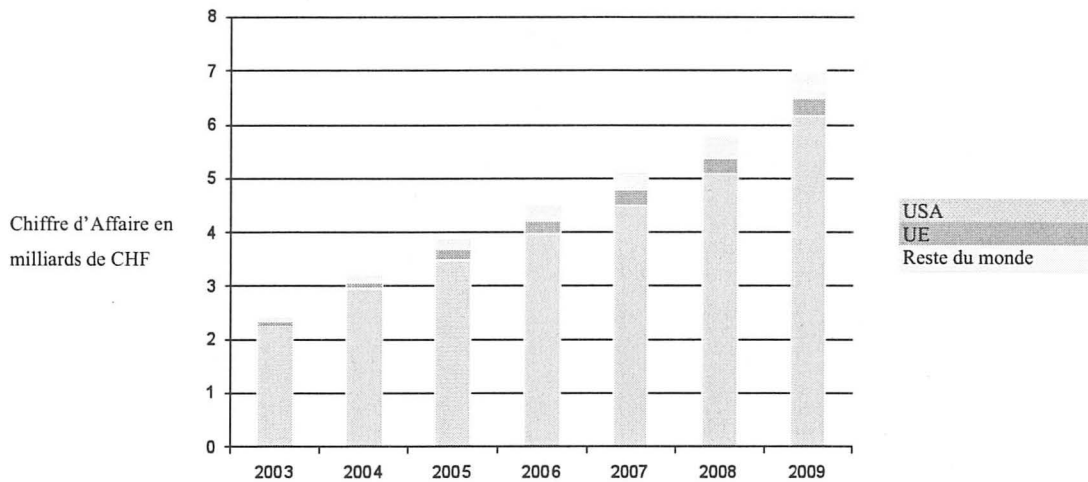


Figure 2 Le Marché Mondial du TDAH¹⁰³

Les données chiffrées sont cependant relativement limitées. Une étude publiée en 2003 a dressé un bilan de l'état du marché à cette date et de son évolution sur la période 1993-2003.¹⁰⁴ Au cours de cette période, les prescriptions ont été multipliées par trois au niveau mondial et les dépenses liées à la maladie par neuf. Les prescriptions et les dépenses liées au TDAH ont augmenté dans les pays développés qui ont adopté des thérapies plus onéreuses. Cependant, les pays émergents ont eux aussi connu une augmentation significative des prescriptions et des dépenses liées au TDAH.

Depuis les années 1960, le méthylphénidate et la dextroamphétamine représentent la grande majorité des prescriptions. Cependant, au cours des années 1990, de nouvelles formulations, notamment à libération prolongée, ainsi que de nouvelles molécules non-psychostimulantes, comme l'atomoxétine, ont fait leur apparition dans certains pays.¹⁰⁵

En 2003, 55 pays avaient approuvé des traitements avec le TDAH comme indication officielle, contre 31 dix ans plus tôt. En 2003, les Etats-Unis représentaient 83 à 90% des prescriptions mondiales dans le TDAH (en volume); bien que la proportion des prescriptions américaines ait tendance à diminuer, comme en témoigne la Figure 2, elle reste très importante. En effet, sur les 7 milliards de francs suisses de chiffre d'affaire que représentait le marché du TDAH en 2009, plus de 6 milliards de francs suisses étaient encore réalisés sur le marché américain. Cependant, le pourcentage représenté (de l'ordre de 85%) est moindre qu'en 2003, où le marché américain représentait environ 95% du marché mondial en termes de chiffre d'affaires.

Le volume des prescriptions dans la pathologie a augmenté de 274% entre 1993 et 2003. L'évolution du nombre des prescriptions sur cette période a cependant beaucoup varié en fonction des pays. En effet, les pays dont les taux de prescriptions dans la pathologie sont faibles ont connu des augmentations allant jusqu'à 46% par an¹⁰⁶, contrairement aux pays dont les volumes de prescriptions sont plus importants à la base, qui ont connu une augmentation plus restreinte (Etats-Unis notamment).

Les dépenses de santé sont, de manière générale, en corrélation avec le produit intérieur brut par habitant (PIB/habitant), et les dépenses liées au TDAH ne font pas exception. En effet, une corrélation significative entre l'utilisation de traitements pharmacologiques dans le TDAH et le PIB/habitant a été mise en évidence, à l'exception des USA, où les prescriptions sont beaucoup plus importantes que ce qui pouvait être prévu.^{107, 108}

2. RATIONNEL DE DEVELOPPEMENT

2.1 Introduction et positionnement

Nous avons écrit précédemment qu'il existe un besoin médical non-satisfait dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, dans la mesure où les traitements actuels de référence, à savoir les psychostimulants, présentent une toxicité importante. Par ailleurs, peu de données existent à l'heure actuelle chez l'adulte, alors que la pathologie est loin d'être exclusivement infantile. L'absence de reconnaissance de la pathologie chez l'adulte jusqu'à récemment fait que peu de molécules sont approuvées dans cette indication, ce qui entraîne un usage hors-AMM relativement important, assorti de risques aux niveaux de la sécurité et de l'efficacité, avec tous les risques potentiels liés à la prise en charge inappropriée de pathologies psychiatriques. L'objet de cette seconde partie est de proposer un programme de développement pour une molécule dans l'indication suivante : « Traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans, l'adolescent et l'adulte ».

La molécule offrant une approche nouvelle est l'osémozotan, actuellement développé sous le sigle MKC-242 par une équipe japonaise en tant que ligand sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, et ayant une activité comme anxiolytique et antidépresseur.^{109, 110}

Les sections 2.2 à 3.4 présentent le rationnel de développement de cette molécule dans le TDAH, ainsi que le programme de développement envisagé en termes de pharmacologie et d'études non-cliniques et cliniques pour obtenir l'AMM dans l'indication citée précédemment.

2.2 Le système sérotoninergique : une des composantes impliquées directement dans le TDAH

Bien que le TDAH soit classiquement considéré comme un trouble du système dopaminergique, une implication directe du système sérotoninergique dans le TDAH est fortement évoquée.

Une des hypothèses permettant d'expliquer l'implication d'une composante sérotoninergique dans le TDAH est que le système sérotoninergique contrôle la transmission dopaminergique. L'altération de la transmission sérotoninergique pourrait donc perturber le système dopaminergique, et affecter les comportements contrôlés par ce système. D'un point de vue neurobiologique, les axones des neurones sérotoninergiques projettent vers les corps cellulaires des neurones dopaminergiques situés dans des régions comme la substance noire et l'aire tegmentaire ventrale, ainsi que vers les dendrites des neurones dopaminergiques localisés dans le striatum, les noyaux accumbens et le cortex préfrontal. L'innervation sérotoninergique des neurones dopaminergiques permet de réguler l'activation de ces neurones ainsi que la libération de dopamine.

La régulation du système dopaminergique fait intervenir plusieurs types de récepteurs sérotoninergiques, dont le récepteur 5-HT_{1A}. Certains agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} augmentent la libération de dopamine au niveau du striatum.¹¹¹

Des expériences chez les souris mutantes hyperactives DAT-KO (hyperactive dopamine transporter-knockout mice)^{112, 113} suggèrent que l'effet calmant des psychostimulants se fait par l'intermédiaire d'une stimulation sérotoninergique. Ces souris mutantes sont dépourvues du gène codant le transporteur dopaminergique DAT₁, responsable de la recapture de la dopamine au niveau synaptique. L'absence de DAT₁ entraîne des taux élevés de dopamine extracellulaire au niveau du striatum, ce qui serait à l'origine de l'hyperactivité des souris.^{114, 115} En dépit de l'absence du transporteur dopaminergique DAT₁, les psychostimulants réduisent l'hyperactivité de ces souris, par des mécanismes non-dopaminergiques.^{116, 117} Alors que des inhibiteurs des transporteurs noradrénergiques n'affectent pas l'hyperactivité des souris DAT-KO, les agonistes sérotoninergiques réduisent au contraire leur hyperactivité de manière importante.¹¹⁸ Par conséquent, les études chez ces souris laissent supposer qu'une hyperactivité induite par des taux élevés de dopamine au niveau extracellulaire peut être réduite par une stimulation sérotoninergique. Cela signifie également que les psychostimulants n'agissent pas par l'intermédiaire des transporteurs DAT₁ dans ce modèle animal.

L'implication des systèmes sérotoninergiques dans le mécanisme d'action des psychostimulants dans le traitement du TDAH a par ailleurs été démontrée dans une autre étude faisant intervenir un autre type de souris mutantes hyperactives, dites PACAP. Ces souris sont dépourvues d'un polypeptide activateur de l'adénylate cyclase au niveau pituitaire, et leur hyperactivité serait liée à la perturbation des neurotransmissions monoaminergiques en raison d'une diminution du métabolisme

sérotoninergique dans le cortex et dans le striatum.¹¹⁹ Chez les souris PACAP, dont l'activité motrice est diminuée par l'administration d'amphétamines, la co-administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} (WAY-100635) inhibe totalement l'effet thérapeutique des amphétamines.

3. L'OSEMOZOTAN

3.1 Structure chimique

L'osémozotan, ou chlorhydrate de 3-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-*N*-[[[(2*S*)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyl]propan-1-amine (C₁₉H₂₁NO₅), dont la formule chimique est présentée ci-dessous (Figure 3), est un agoniste fort, mais non total, des récepteurs 5-HT_{1A} pré-synaptiques, et agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques. Il s'agit d'une molécule de taille assez importante (poids moléculaire de 343,37 g/mol).

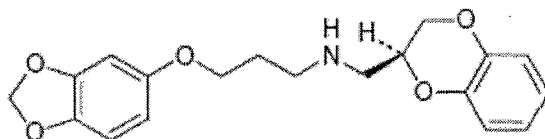


Figure 3 Structure chimique de l'osémozotan¹²⁰

3.2 Formulation

Aucune information n'est disponible sur la formulation utilisée lors du développement de l'osémozotan dans la dépression et l'anxiété. Dans le cas du développement dans le TDAH, la forme galénique choisie *a priori* est un comprimé à libération immédiate. Des comprimés de plusieurs dosages seront développés, ce qui permettra une adaptation posologique. Compte-tenu de l'intervalle d'âge couvert par les indications

revendiquées et donc la nécessité de disposer de nombreux dosages différents, les comprimés développés seront sécables. Afin de limiter les risques de contrefaçon, les comprimés développés ne seront pas ronds, mais de forme allongée. Lors des phases précoces du développement clinique, des comprimés classiques de plusieurs dosages seront utilisés. L'objectif est d'obtenir un produit administré une fois par jour. Si les résultats des études de pharmacocinétique l'exigent, une forme à libération prolongée pourrait être développée.

La formulation destinée à être commercialisée devrait être disponible pour le début des études de Phase III, et la bioéquivalence entre les différentes formulations sera établie lors d'études appropriées. Il est prévu a priori de développer des comprimés non pelliculés, ce qui permet de les écraser pour les administrer plus facilement à des enfants turbulents, en les diluant dans des boissons par exemple. Cette forme devra cependant être validée lors d'études de stabilité en vue de la mise sur le marché dans les pays des zones ICH III et IV.

Pour les études cliniques contrôlées par placebo, des comprimés d'aspect et de composition en excipients identique à la formulation étudiée seront préparés.

3.3 Développement non-clinique

Toutes les études sont menées par des personnes qualifiées et habilitées, en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoires¹²¹ et en accord avec les différentes réglementations disponibles.

3.3.1 Propriétés pharmacologiques

3.3.1.1 Propriétés pharmacologiques *in vitro*

L'osémozotan est un agoniste fort, mais non total des récepteurs 5-HT_{1A}, ce qui en fait un candidat de choix dans le traitement du TDAH. En effet, des tests de liaison à différents types de récepteurs, présentés dans le Tableau 4, ont montré une sélectivité importante de la molécule pour les récepteurs 5-HT_{1A}, ce qui en limite la toxicité.

Tableau 4 Protocole des tests de liaison *in vitro* de l'osémozotan¹²²

Site de reconnaissance	Témoin	Concentration permettant de saturer 50% du ligand (IC ₅₀)	Tissu utilisé	Ligand non spécifique
5-HT _{1A}	8-OH DPAT	0.2 nM	hippocampe	10 µM 5-HT
5-HT ₁ (non A)	5-HAT	2 nM	hippocampe	1 µM spiperone
5-HT _{1B}	5-HT	2 nM	striatum	10 µM 5-HT
5-HT _{2C}	5-HAT	2 nM	striatum	10 µM 5-HT
5-HT _{2A}	spiperone	0.25 nM	cortex	1 µM 5-HT
5-HT ₃	GR65630	0.2 nM	cortex	1 mM 5-HT
transporteur 5-HT	paroxétine	0.05 nM	cortex	100 µM 5-HT
α1-adrénergique	prazosin	0.15 nM	cortex	10 µM phentolamine
α2-adrénergique	clonidine	0.4 nM	cerveau entier	1 µM clonidine
β-adrénergique	CGP12177	0.25 nM	cortex	10 µM propranolol
DA D ₁	SCH23390	0.5 nM	cortex	300 µM (±)SKF38393
DA D ₂	raclopride	1 nM	striatum	1 µM butaclamol
benzodiazépine	diazépam	2 nM	cortex	1 µM diazépam
GABA _A	SR95531	6.5 nM	cerveau entier	100 µM GABA

La molécule présente une très forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} (IC₅₀ = 0,35 nM). Au niveau du SNC, l'osémozotan agit comme agoniste total des récepteurs 5-HT_{1A} pré-synaptiques (autorécepteurs localisés sur des neurones sérotoninergiques) et comme agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques (hétérorécepteurs situés sur différents types de neurones). Les agonistes 5-HT_{1A} agissent de façon plus importante sur les récepteurs pré-synaptiques car les autorécepteurs bénéficient d'une

plus large réserve.¹²³ Les deux types de récepteurs ont des effets antagonistes sur la libération de sérotonine, ce qui explique l'existence de courbes dose-réponse en forme de U inversé pour les agonistes 5-HT_{1A}. L'osémozotan diminue ainsi la libération de sérotonine au niveau cortical par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT_{1A} pré-synaptiques (autorécepteurs) et augmente la libération de dopamine au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe (récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques). Par ailleurs, l'interaction entre l'osémozotan et les récepteurs 5-HT_{1A} est stéréospécifique. En effet, l'énantiomère S présente une affinité quinze fois plus élevée pour ces récepteurs que l'énantiomère R. Par conséquent, la substance active développée ne sera constituée que de l'énantiomère S.

L'affinité de l'osémozotan pour différents sites de liaison potentiels a également été étudiée (Tableau 5).¹²⁴ La molécule présente une affinité modérée pour les récepteurs adrénergiques α_1 ($IC_{50} = 21$ nM), et des expériences ont montré que cette affinité était à l'origine d'un effet antagoniste modéré. L'osémozotan présente également une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D2 ($IC_{50} = 83$ nM). Par contre, il a peu d'activité sur les autres sous-types de récepteurs sérotoninergiques incluant 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT₂, 5-HT₃ ainsi que sur les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques, sur les récepteurs dopaminergiques D₁ et sur les récepteurs aux benzodiazépines et GABA_A.¹²⁵

Tableau 5 Affinité de l'osémozotan pour différents sites de liaison¹²⁶

Sites de liaisons	IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)
5-HT _{1A}	0,39 ± 0,09	0,35 ± 0,08
5-HT _{1 (non A)}	> 1 000	
5-HT _{1B}	829 ± 337	
5-HT _{2A}	229 ± 17	172 ± 13
5-HT _{2C}	> 1 000	
5-HT ₃	> 1 000	
Transporteur 5-HT	430 ± 24	360 ± 20
α ₁	25 ± 2	21 ± 2
α ₂	995 ± 64	
β	> 1 000	
D ₁	> 1 000	
D ₂	117 ± 6	83 ± 5
Benzodiazépine	> 1 000	
GABA _A	> 1 000	

3.3.1.2 Propriétés pharmacologiques *in vivo*

Effets pharmacologiques de l'osémozotan

Les effets pharmacologiques de l'osémozotan ont été étudiés *in vivo* chez des rats Wistar mâles, et comparés aux effets induits par l'agoniste total des récepteurs 5-HT_{1A} 8-hydroxy-2-(di-*n*-propyl-amino)tétralin (8-OH-DPAT).¹²⁷ La stimulation des autorécepteurs pré-synaptiques par l'osémozotan entraîne une réduction de leur activation, une diminution de la synthèse de sérotonine, du turnover de la sérotonine, et de la libération de sérotonine. La diminution du turnover sérotoninergique induite par l'osémozotan est similaire à celle induite par le 8-OH-DPAT, ce qui suggère que l'osémozotan agit comme un agoniste total au niveau des récepteurs 5-HT_{1A} pré-synaptiques.

L'osémozotan entraîne également des effets par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques, tels qu'une hypothermie, une augmentation des taux plasmatiques de corticostéroïdes et un syndrome sérotoninergique (posture aplatie, balancement de la tête...). Cependant, comme l'indique la Figure 4, l'intensité de ces effets est plus

faible que celle observée avec le 8-OH-DPAT, ce qui suggère que la molécule n'agit que comme agoniste partiel au niveau de ces récepteurs.

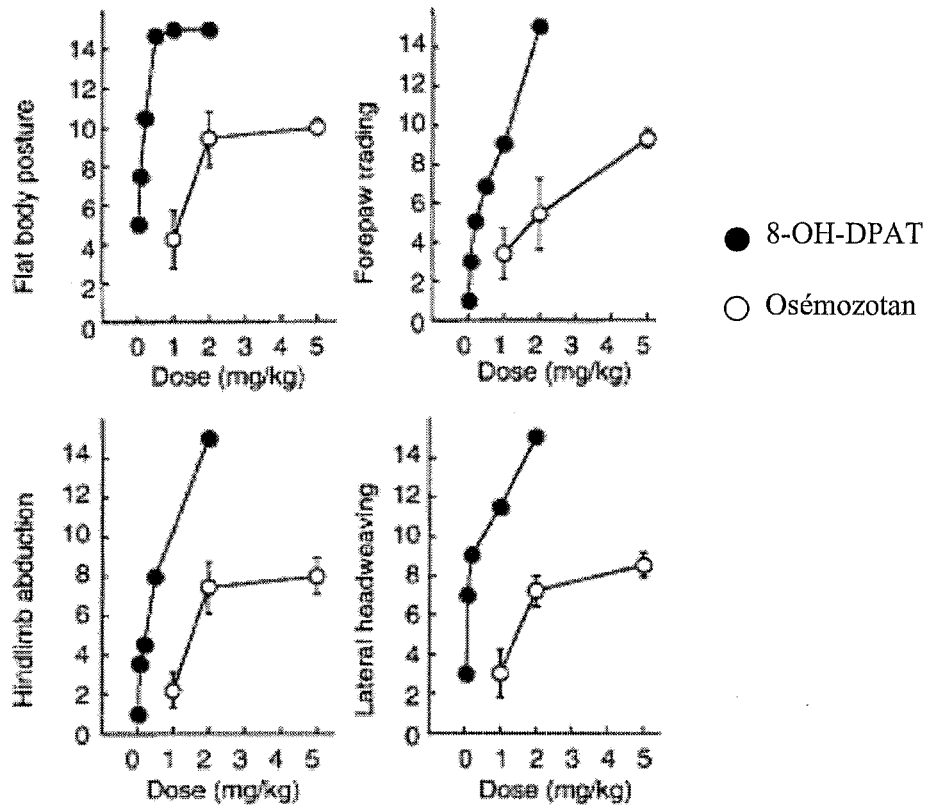


Figure 4 Effets comportementaux de l'osémozotan et du 8-OH-DPAT chez le rat¹²⁸

Globalement, l'ensemble des études précliniques effectuées montre que l'osémozotan présente des effets pharmacologiques similaires à ceux des azapirones, mais avec une durée d'action plus longue.¹²⁹

Antagonisme par WAY100135, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}

L'hypothermie induite par l'osémozotan est atténuée lorsque les animaux ont été préalablement traités par l'antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} WAY100135 (Figure 5).

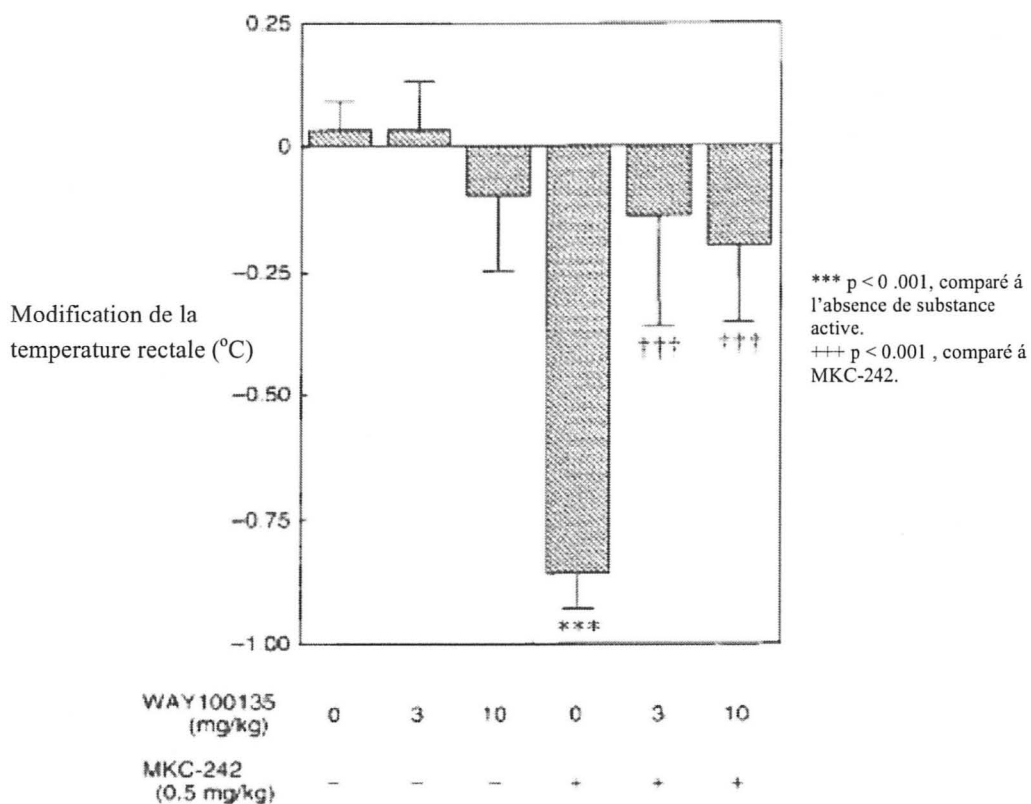


Figure 5 Antagonisme par le WAY100135 de l'hypothermie induite par l'osémozotan chez le rat¹³⁰

Par ailleurs, les effets pharmacologiques de l'osémozotan sont complètement bloqués par la co-administration de WAY100135.¹³¹ Ces résultats confirment donc que les effets pharmacologiques de la molécule sont bien dus à une action au niveau des récepteurs 5-HT_{1A}.

Effets sur l'anxiété

Des études ont évoqué l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques dans le mécanisme d'action de certains anxiolytiques comme les azapirones.^{132, 133} L'effet de l'osémozotan dans l'anxiété a fait l'objet de plusieurs études,^{134, 135} qui ont conduit à

un développement complet dans la pathologie. La molécule est actuellement en Phase III.¹³⁶

L'effet de l'osémototan sur l'anxiété a notamment été étudié avec le test du labyrinthe en croix surélevé (elevated plus maze ou EPM).¹³⁷ Le pourcentage d'entrées dans les secteurs ouverts ainsi que le pourcentage de temps passé dans ces secteurs augmentent chez les souris traitées par osémototan, ce qui met en évidence une diminution de l'anxiété chez les animaux induite par la molécule. Cet effet anxiolytique est annulé par l'antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT_{1A} WAY100635.¹³⁸

Dans une autre étude¹³⁹, des rats assoiffés reçoivent une punition (choc électrique) chaque fois qu'ils tentent de boire de l'eau. Comme le montre la Figure 6, les rats traités par osémototan sont tentés de boire de plus en plus souvent lorsque la dose augmente, ce qui met en évidence une action anxiolytique puisqu'ils ne craignent pas la punition. Cet effet est une fois de plus antagonisé par le WAY100135. La dose requise pour observer l'effet anxiolytique de l'osémototan dans cette expérience est cent fois moindre qu'avec les molécules de référence (buspirone, tandospirone et diazépam).

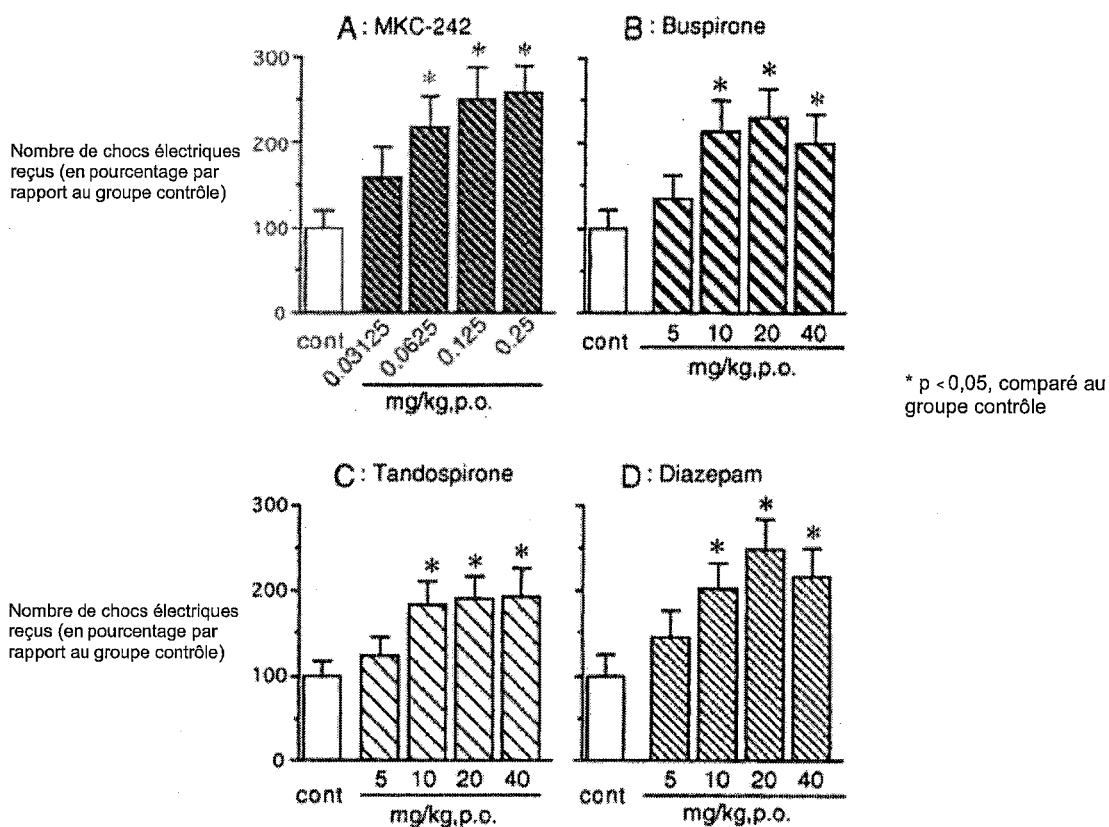


Figure 6 Effet anxiolytique de l'osémozotan, de la buspirone, de la tandospirone et du diazépam¹⁴⁰

Effets sur les troubles obsessionnels compulsifs

Dans une étude réalisée chez le rat¹⁴¹, le comportement des animaux placés dans des cages contenant une épaisseur suffisante de litière et des petits disques en verre a été observé. Lorsque les animaux sont traités avec l'osémozotan, ils enterrent moins de disques de verre dans la litière. Cet effet est également observé avec le diazépam, la fluoxétine et la tandospirone. Cette expérience est considérée comme étant un bon modèle des troubles obsessionnels compulsifs. L'osémozotan pourrait ainsi avoir un intérêt dans cette pathologie.

Effets sur la dépression

Les effets antidépresseurs de l'osémozotan ont été mis en évidence dans plusieurs études, notamment par le test de la nage forcée.¹⁴² Comme le montre la Figure 7, chez les souris traitées par l'osémozotan, la durée d'immobilisme est réduite, que la molécule soit administrée par voie orale ou par voie intra-péritonéale.¹⁴³

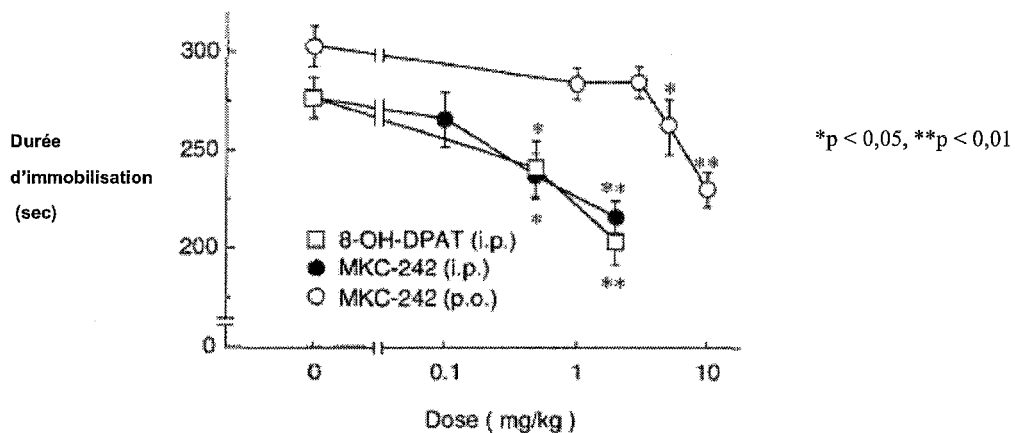


Figure 7 Effets de l'osémozotan et du 8-OH-DPAT lors du test de la nage forcée chez la souris.¹⁴⁴

Effets sur le syndrome du colôn irritable

En plus de ses effets bénéfiques dans des pathologies psychiatriques, l'osémozotan pourrait avoir un intérêt dans la prévention et le traitement du syndrome du colôn irritable. Une étude¹⁴⁵ a été réalisée dans l'un des modèles pathologiques de la maladie, qui consiste à dénombrer les fèces de l'animal contraint.¹⁴⁶ L'étude est réalisée chez des rats dont les membres postérieurs sont fixés à leur arrière-train avec de l'adhésif. La défécation augmente chez les animaux contraints, et cette augmentation est inhibée lors de l'administration d'osémozotan. Le même effet est observé avec le 8-OH-DPAT. Une fois de plus, l'effet de l'osémozotan est inhibé lors de la co-administration de l'antagoniste 5-HT_{1A} WAY 100135.

Activité de l'osémozotan dans des modèles de TDAH

Une étude a exploré l'effet de la co-administration de l'antagoniste 5-HT_{1A} WAY100635 avec les traitements du TDAH chez des souris normales (ICR). L'effet thérapeutique des psychostimulants (amphétamines et méthylphénidate) et de l'atomoxétine, à un degré moindre, est complètement inhibé par la co-administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}.¹⁴⁷ À l'inverse, la co-administration d'osémozotan avec ces différents traitements de référence renforce leur effet anti-hyperkinétique.

Plusieurs essais seront réalisés *in vivo* pour confirmer l'hypothèse selon laquelle l'osémozotan est un bon candidat pour le traitement du TDAH. Dans un premier temps, un test de « peak procedure » ainsi que des études en télémétrie chez des souris mutantes hyperactives seront réalisés.

Test de « peak procedure »

Le « peak procedure » est un modèle comportemental destiné à évaluer la capacité d'un animal à mémoriser un intervalle de temps pendant lequel une tâche (appuyer sur un levier) doit être réalisée, ainsi qu'un intervalle de temps au cours duquel l'animal obtiendra une récompense (nourriture) si la tâche a été réalisée à temps. Ce modèle fournit des informations sur les composantes excitatrices et inhibitrices du comportement, dans la mesure où les animaux doivent réaliser la tâche quand cela est approprié, et arrêter de la réaliser lors de « fausses expériences », lorsqu'aucune récompense ne leur est donnée à l'issue de l'intervalle de temps au cours duquel ils

auraient dû obtenir cette récompense. Cette expérience, réalisée chez la souris, permet de mettre en évidence des troubles des composantes inhibitrices du comportement, comme c'est le cas dans le TDAH¹⁴⁸, ainsi que d'évaluer la capacité d'attention des animaux.

Etude dans un modèle pathologique : souris mutante coloboma (Cm)

La souris mutante coloboma a été proposée comme modèle pour le TDAH¹⁴⁹ pour plusieurs raisons. Tout d'abord, cette espèce mutante (hétérozygote) présente une activité motrice spontanée en moyenne trois à quatre fois plus élevée que celle des souches sauvages.¹⁵⁰ Ensuite, cette hyperactivité est améliorée par des doses faibles à modérées de dextroamphétamines.¹⁵¹ Enfin, elles présentent des retards du développement comportemental¹⁵² ainsi que des difficultés d'apprentissage¹⁵³, ce qui correspond aux symptômes retrouvés chez les personnes atteintes de TDAH.

Cette souche présente une délétion du gène Snap codant la protéine SNAP-25 qui intervient dans le complexe de fusion au niveau de la vésicule synaptique, nécessaire dans la régulation de la transmission synaptique.¹⁵⁴ En conséquence, ces animaux présentent des déficits importants de la libération de dopamine dépendante du calcium.¹⁵⁵ Ce déficit dopaminergique serait la cause de l'hyperactivité de ces animaux.¹⁵⁶

L'hyperactivité présentée par ces animaux est normalisée par les amphétamines, mais pas par le méthylphénidate (activité motrice mesurée en télémétrie). Cette différence

est attribuée aux mécanismes d'action différents par lesquels les deux molécules augmentent les concentrations de dopamine au niveau de la synapse. D'autres agonistes sérotoninergiques agissant notamment sur les récepteurs 5-HT_{1A} ont un effet similaire à celui de l'amphétamine sur l'hyperactivité motrice de ces souris, sans pour autant entraîner d'effet sur d'autres composantes comportementales ni d'effet sur le comportement (activité motrice incluse) de souches sauvages.¹⁵⁷ Il est possible, voire probable, que l'osémozotan puisse avoir les mêmes effets. Des expériences (activité motrice mesurée en télémétrie notamment) seront donc réalisées chez la souris mutante coloboma afin d'étudier l'effet de l'osémozotan.

Evaluation du potentiel d'abus dépendance

L'existence d'éventuels phénomènes de tolérance, d'abus et de dépendance qui pourraient être liés à l'osémozotan sera évaluée conformément aux recommandations en vigueur.^{158, 159, 160} Les études suivantes seront réalisées chez le rat : tolérance/sensibilisation, dépendance physique et syndrome de manque évalué par un test comportemental de FOB (fonctional operational battery), préférence de place et auto-administration. Les données publiées suggèrent que l'osémozotan ne présente pas de risque d'abus ou de dépendance.¹⁶¹

3.3.2 Pharmacocinétique

La détermination et l'analyse des paramètres pharmacocinétiques de l'osémozotan sont essentielles pour l'interprétation des données de pharmacologie et de toxicologie. Les données pharmacocinétiques sont essentielles tout au long du développement du produit, notamment pour :

- évaluer les concentrations en principe actif et métabolites, ainsi que leur cinétique, et ce dans le sang, les autres fluides corporels et au niveau des organes;
- étudier la relation entre ces concentrations et la toxicité au niveau des organes cibles;
- mettre en évidence une éventuelle induction enzymatique liée à l'osémozotan, ainsi qu'un phénomène d'accumulation lors d'administrations répétées;
- et enfin identifier les espèces animales les plus adaptées pour les études de toxicologie, et analyser la pertinence d'une extrapolation des données obtenues, de l'animal à l'homme.¹⁶²

3.3.2.1 Méthodes analytiques

Une limite de détermination (LOD), correspondant à la concentration minimale à partir de laquelle la molécule peut être détectée, et une limite de quantification (LOQ), correspondant à la concentration minimale à partir de laquelle l'osémozotan peut être dosé, doivent être déterminées. Les méthodes de dosage devront être validées selon les recommandations en vigueur (sensibilité, spécificité, exactitude, fidélité, reproductibilité, robustesse, précision). Les résultats des dosages compris entre la LOD et la LOQ ne pourront pas être considérés comme fiables et à ce titre ne seront pas retenus. La LOQ sera déterminée par chromatographie en phase liquide couplée à une détection à la lumière ultraviolette (HPLC/UV). En effet, la molécule possédant de nombreuses liaisons insaturées (cycles aromatiques et doubles liaisons), elle absorbe dans l'UV. Par ailleurs, les métabolites de l'osémozotan résultant très probablement de la coupure de la molécule-mère, qui est assez grosse (poids moléculaire de 344g/mol),

la méthode devrait être transposable aux métabolites, à condition de disposer de témoins de référence. L'influence de la température, de la lumière et des cycles de congélation/ décongélation sur la méthode de dosage sera aussi évaluée afin de limiter les biais liés aux conditions opératoires. Aucune monographie de l'osémozotan n'est inscrite à la Pharmacopée Européenne à l'heure actuelle.¹⁶³

Pour les études de distribution, métabolisme et élimination, de l'osémozotan radiomarqué sera administré aux animaux. La radioactivité sera mesurée dans un compteur à scintillation liquide.

3.3.2.2 Absorption et paramètres pharmacocinétiques

Peu de données sur les propriétés pharmacocinétiques de l'osémozotan ont été publiées à ce jour. Il a été rapporté que pour une dose de 1 mg/kg administrée par voie orale chez le rat, la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 15 minutes.¹⁶⁴

Etant donné que l'osémozotan est actuellement évalué dans des études cliniques de Phase III, on peut supposer que de nombreuses études de pharmacocinétique ont été réalisées telles que celles décrites ci-dessous.

L'osémozotan étant destiné à être administré per os, l'étude de l'absorption intestinale est essentielle. Des études *in vitro* (sur intestins de rats notamment¹⁶⁵) permettront d'identifier les sites préférentiels d'absorption de l'osémozotan le long du tractus

gastro-intestinal ainsi que la cinétique d'absorption de la molécule. Ces études permettront également de déterminer si l'osémozotan est un substrat de la glycoprotéine P, transporteur membranaire, afin d'anticiper d'éventuelles interactions médicamenteuses qui pourraient survenir si tel était le cas.

Des études d'absorption seront également menées chez les différentes espèces animales, dans les deux sexes et à différentes doses, afin d'étudier la linéarité des paramètres pharmacocinétiques sur la gamme de doses étudiée.

Afin de déterminer la biodisponibilité (F) de l'osémozotan administré per os, qui correspond au quotient de l'aire sous la courbe (AUC) per os sur l'AUC par voie intraveineuse, le produit sera administré par voie intraveineuse à des animaux témoins.

Les valeurs moyennes des paramètres suivants seront calculées pour chaque dose, par espèce et par sexe : concentration maximale (C_{max}), temps au bout duquel cette concentration maximale est atteinte (T_{max}), aire sous la courbe (AUC) per os et par voie intraveineuse, biodisponibilité (F), clairance plasmatique et demi-vie de la molécule (t_{1/2}).

3.3.2.3 Distribution

En accord avec les recommandations européennes, américaines et japonaises, seules des études de distribution en dose unique sont prévues dans un premier temps pour évaluer la distribution tissulaire et le potentiel d'accumulation du principe actif et de

ses éventuels métabolites. Des études supplémentaires en doses répétées seront néanmoins mises en œuvre si les résultats des premières études le nécessitent (demi-vie longue, toxicité inattendue au niveau d'un organe, élimination incomplète...), conformément à la guideline ICH S3B.¹⁶⁶

L'osémozotan radiomarqué sera administré aux animaux et la distribution de l'osémozotan dans les différents organes et tissus sera observée par autoradiographie après sacrifice des animaux, à différents temps sur les 24 heures suivant l'administration. La distribution au niveau des cellules sanguines sera également étudiée. Les résultats des études de distribution tissulaire seront analysés parallèlement aux concentrations sanguines obtenues dans les études d'absorption. Le passage de la barrière placentaire sera également étudié.

Une attention particulière sera portée à la distribution au niveau du cerveau. L'osémozotan ciblant les récepteurs 5-HT_{1A} présents au niveau du système nerveux central (cortex préfrontal et striatum principalement), il est essentiel de s'assurer qu'il traverse la barrière hémato-encéphalique en proportion suffisante afin d'éviter de devoir administrer des doses trop importantes. En effet, des doses importantes pourraient entraîner une toxicité au niveau vasculaire notamment, les récepteurs 5-HT_{1A} étant également présents sur les vaisseaux sanguins.

3.3.2.4 Métabolisme

L'étude du métabolisme de l'osémozotan combinera des études *in vitro* et des études *in vivo*. L'objectif est de mettre en évidence qualitativement et quantitativement les

métabolites de la molécule dans le sang, l'urine et la bile notamment. Il s'agit aussi d'identifier les voies de métabolisation ainsi que le métabolisme pré-systémique éventuel (effet de premier passage hépatique). Cela permet de déterminer l'espèce animale la plus adaptée pour les études de toxicité chez le non-rongeur. L'espèce non-rongeur choisie sera celle qui présentera le profil métabolique le plus proche de l'Homme.

L'existence d'un éventuel impact sur les enzymes hépatiques (isoenzymes du cytochrome CYP450 en particulier) sera étudiée afin d'anticiper d'éventuelles interactions médicamenteuses. Des études *in vitro* seront ainsi effectuées sur des microsomes de foie humain exprimant spécifiquement une isoenzyme donnée avec de l'osémozotan radiomarqué. Elles auront pour but d'étudier l'implication des différentes isoenzymes du CYP450 dans le métabolisme de l'osémozotan d'une part, et l'effet inducteur ou inhibiteur potentiel de l'osémozotan sur les différentes isoenzymes d'autre part.

Le métabolisme de l'osémozotan sera par ailleurs étudié *in vivo* chez les différentes espèces animales, en utilisant la molécule radiomarquée. Les métabolites identifiés seront recherchés dans le sang, l'urine et la bile.

3.3.2.5 Elimination

Des études seront menées pour identifier les voies d'élimination majeures de l'osémozotan et de ses métabolites principaux. Ces études seront effectuées en

administrant aux animaux (par les voies orale et intraveineuse) l'osémozotan marqué puis en dosant la molécule et ses métabolites dans l'urine et les fèces en fonction du temps. La clairance rénale, la demi-vie d'élimination et la variabilité interindividuelles seront évaluées.

L'excrétion biliaire et l'existence éventuelle d'un cycle entéro-hépatique seront étudiées chez des rats à qui on aura administré de l'osémozotan radiomarqué. Les concentrations biliaires d'osémozotan seront mesurées.

L'excrétion dans le lait maternel sera également étudiée chez le rat femelle.

3.3.2.6 Recherche de potentielles interactions médicamenteuses

Les patients atteints de TDAH présentant généralement un bon état de santé général, aucune thérapie n'est classiquement associée au traitement du TDAH. L'étude des interactions avec d'autres médicaments se limitera donc aux études de pharmacocinétique visant à identifier l'existence éventuelle d'un effet de la molécule sur les enzymes du cytochrome P450, sur la glycoprotéine P et sur la liaison aux protéines plasmatiques. Si un effet est détecté sur l'une de ces cibles, des études plus poussées seront réalisées.

3.3.3 Toxicologie

Les données publiées indiquent que l'osémozotan est relativement bien toléré chez l'Homme. Parmi les effets indésirables identifiés, la molécule présente un effet sédatif et un effet myorelaxant faibles. Le rapport entre la LD₅₀ (dose létale dans 50% des cas)

et la dose minimale efficace est de 850 : 40 pour l'osémozotan.¹⁶⁷ La marge thérapeutique est donc relativement large.

Les données issues des études de toxicologie déjà réalisées sur l'osémozotan n'ont pas été publiées. Par conséquent, le programme de toxicologie suivant sera développé dans les prochaines sections :

- Etudes de toxicité en dose unique (toxicité aiguë)
- Etudes de toxicité en doses répétées (toxicité chronique)
- Pharmacologie de sécurité
- Etudes sur animaux juvéniles
- Génotoxicité
- Carcinogénicité
- Etudes de toxicité de la reproduction et du développement
- Immunotoxicité
- Phototoxicité
- Ecotoxicité

3.3.3.1 Etudes de toxicité en dose unique (toxicité aiguë)

Les études seront réalisées avant toute administration chez l'homme. Elles seront réalisées chez deux espèces de rongeurs, le rat et la souris. Une étude complémentaire sera réalisée chez un non-rongeur (chien Beagle ou singe Cynomolgus selon les résultats des études de pharmacocinétique), conformément aux recommandations européennes¹⁶⁸ et américaines¹⁶⁹. La voie orale sera utilisée chez les différentes espèces.

Les études de toxicité en dose unique auront pour objectif d'étudier de manière qualitative et quantitative les phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique d'osémozotan, donnant ainsi des indications sur les conséquences d'une intoxication aiguë. Les organes atteints, le temps de latence avant l'apparition des effets toxiques ainsi qu'une éventuelle sensibilité liée au sexe seront également déterminés.

Etudes chez le rongeur

La dose induisant un décès chez 50% des animaux (LD_{50}) est de 100 mg/kg par voie orale chez le rat.

Une première série d'études sera menée chez le rat ou la souris, habituellement le rat. Des doses croissantes d'osémozotan permettront de déterminer la dose maximale tolérée (DMT). Ces études seront réalisées en deux phases successives. Dans un premier temps, une série de cinq doses couvrant un large intervalle sera étudiée, ce qui permettra de déterminer une première approche de la DMT, notée DMT_1 . Dans un second temps, une deuxième série de cinq doses plus rapprochées, situées autour de la DMT_1 permettront d'estimer de manière plus précise la DMT réelle.

Etude chez le non-rongeur

Une étude complémentaire sera réalisée chez le non-rongeur, conformément aux recommandations américaines. Seulement trois doses seront étudiées, en se basant sur les résultats obtenus à l'issue des études chez la souris et le rat.

Les résultats des études de toxicité aiguë aideront à choisir les doses adaptées pour les études de toxicité chronique et contribueront à déterminer la dose adaptée pour les études cliniques de Phase I. Au cours de l'étude, des échantillons sanguins et urinaires seront prélevés sur les animaux en vue de l'analyse toxicocinétique de l'osémozotan.

3.3.3.2 Etudes de toxicité en doses répétées (toxicité chronique)

Ces études ont pour but de mettre en évidence le profil toxicologique de l'osémozotan. Le traitement étant destiné à être administré de façon chronique et à long terme, ces études vont permettre d'identifier les éventuelles altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques consécutives à la prise répétée du traitement. Lors de ces études, la NOEL (No Observed Effect Level), la NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), la marge de sécurité ainsi que le profil toxicologique de la molécule liés à des administrations répétées seront déterminés par l'étude des symptômes survenant chez les animaux et leur autopsie.

Les études de toxicité chronique seront réalisées chez deux espèces animales (le rat et un non-rongeur choisi en fonction du profil métabolique mis en évidence lors des études de pharmacocinétique), en accord avec les recommandations européennes¹⁷⁰ et ICH. Dans la mesure où l'osémozotan est destiné à être administré à l'homme de façon chronique, la durée des études sera de six mois chez le rat et de neuf mois chez le non-rongeur, conformément aux recommandations ICH. L'osémozotan sera administré aux animaux par voie orale, puisqu'il s'agit de la voie d'administration visée.

Etudes chez le rat

Une première série d'études sera réalisée chez le rat (mâles et femelles). Trois doses seront étudiées. La première dose permettra de mettre en évidence l'effet pharmacologique de la molécule, la seconde de faire apparaître les effets toxiques de l'osémozotan, mais sans toutefois entraîner décès ou souffrance chez les animaux. Une troisième dose intermédiaire sera étudiée. Un quatrième groupe recevra un placebo. La réversibilité des effets sera observée sur un tiers des animaux et pendant une période de quatre semaines. La NOEL et la NOAEL seront déterminées pour chaque sexe.

Etudes chez le non-rongeur

Une seconde série d'études sera menée chez le non-rongeur en suivant le même protocole que chez le rongeur.

En cas d'observation d'effets toxiques importants inattendus, des études complémentaires seront mises en place pour un approfondissement.

3.3.3.3 Pharmacologie de sécurité

Toutes les études de pharmacologie de sécurité sont menées en conformité avec les recommandations ICH M3(R2)¹⁷¹, ICH S7A¹⁷² et ICH S7B pour l'évaluation de l'impact de l'osémozotan sur l'intervalle QT.

Le cas échéant, le programme des études de pharmacologie de sécurité devra également être réalisé avec les métabolites majeurs (>10%) de l'osémototan qui seraient identifiés chez l'homme.

Les études standards («core-battery») et d'approfondissement («follow-up») seront réalisées avant le début de la Phase I. Les études complémentaires le seront en parallèle des Phases II et III.

Des contrôles positifs et négatifs seront utilisés pour chaque étude en fonction de l'effet étudié. L'osémototan étant destiné à une administration chez l'homme par voie orale, les études de pharmacologie de sécurité seront réalisées en utilisant cette voie d'administration. Chaque étude sera réalisée avec une gamme de trois doses, et un groupe supplémentaire sera mis en place avec un témoin positif approprié. Pour chaque étude, l'administration sera en dose unique, sauf pour les essais comportementaux (FOB) et d'abus-dépendance qui donneront lieu à une administration réitérée.

Les études de pharmacologie de sécurité porteront sur le système cardiovasculaire, le système respiratoire et le système nerveux central. Dans un second temps, des essais visant à étudier l'effet de la molécule sur d'autres systèmes seront mis en œuvre.

Etudes portant sur le système cardiovasculaire

L'effet de l'osémozotan sur la fonction cardiovasculaire sera observé au moyen de plusieurs essais *in vitro*, dont le «patch clamp», qui étudie le canal potassique hERG (human Ether-à-go-go Related Gene) et l'inhibition du courant IKr, afin d'évaluer l'impact de l'osémozotan sur l'intervalle QT. L'étude des potentiels d'action sera réalisée sur des fibres de Purkinje de lapin. Des tests *in vivo* seront également réalisés, dont une étude sur des animaux vigiles non contraints (chiens télémétrés), afin de mesurer les paramètres suivants : ECG, pression artérielle et fréquence cardiaque.

Une étude clinique de Phase I portant spécifiquement sur l'effet de l'osémozotan sur l'intervalle QT sera par ailleurs mise en place.

Les récepteurs 5-HT_{1A} étant également présents au niveau vasculaire, des études d'approfondissement portant notamment sur la résistance vasculaire seront effectuées. Enfin, une attention particulière sera portée aux phénomènes d'hypertension, une stimulation du système 5-HT_{1A} pouvant augmenter la tension artérielle par des mécanismes centraux.

Etudes portant sur le système respiratoire

Une seconde série d'examen permettra d'identifier l'impact de la molécule sur la fonction respiratoire. Pour ce faire, une pléthysmographie sera réalisée chez le rat, dont le comportement est similaire à celui de l'homme pour ce qui est de la bronchoconstriction induite par la sérotonine. Les temps inspiratoire et expiratoire, le

pic inspiratoire, le pic expiratoire seront observés, de même que le volume courant, qui correspond au volume mobilisé à chaque cycle respiratoire pendant une respiration normale. Des études d'approfondissement portant sur l'aspect vasculaire de la fonction respiratoire (pression artérielle pulmonaire, résistance vasculaire pulmonaire et tonus vasculaire pulmonaire) seront également mises en œuvre, en raison de la présence de récepteurs 5-HT_{1A} au niveau vasculaire.

Etudes portant sur le système nerveux central

Une série d'études sera réalisée afin d'évaluer les effets comportementaux produits par l'osémozotan chez le rongeur.

Il a été rapporté que chez le rat, l'administration orale d'osémozotan entraîne des effets comportementaux similaires à ceux observés avec les agonistes 5-HT_{1A} comme le 8-OH-DPAT. L'osémozotan entraîne également un léger effet myorelaxant et sédatif ainsi qu'une diminution de la température corporelle.

Des études complémentaires permettront d'évaluer les réflexes, l'effet de la substance sur la coordination motrice (Rotarod), les effets potentiels convulsivants ou pro-convulsivants (électrochocs), les effets analgésiques (plaque chauffante) et les effets sur la mémoire.

3.3.3.4 Etudes de toxicité sur animaux juvéniles

L'osémozotan étant destiné à un usage pédiatrique, la conduite d'études sur des animaux juvéniles est nécessaire, en accord avec les recommandations ICH (E11 :

Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population)¹⁷³, européennes (Guideline on the need for non clinical testing in juvenile animals on human pharmaceuticals for paediatric indications) et américaines (Guidance for industry : Nonclinical safety evaluation of pediatric drug products). L'objectif de ces études est de vérifier que le traitement n'interfère pas avec le développement normal des différents organes et systèmes de l'enfant.

Ces études seront réalisées chez deux espèces animales, les mêmes que celles qui sont utilisées dans les études de toxicité chronique, à savoir le rat et une espèce non-rongeur (chien Beagle ou singe Cynomolgus). Le traitement sera administré aux animaux par gavage, pour reproduire l'administration aux enfants qui sera par voie orale.

3.3.3.5 Génotoxicité

Les résultats des études de génotoxicité réalisées dans le cadre du développement de l'osémozotan dans le traitement de l'anxiété et la dépression n'ont pas mis en évidence de risque particulier.¹⁷⁴

3.3.3.6 Carcinogénicité

Aucun risque carcinogène lié à l'osémozotan n'a été mis en évidence lors des études réalisées.¹⁷⁵

3.3.3.7 Toxicité de la reproduction et du développement

L'évaluation de la toxicité de l'osémozotan sur la reproduction sera réalisée en suivant les recommandations ICH S5(R2). Le lapin blanc New-Zealand sera utilisé. Il s'agit de l'espèce de choix pour ce type d'études en raison de la faible épaisseur du placenta qui le rend assez perméable aux produits administrés. Ces études seront réalisées en trois phases ou segments successifs. Dans un premier temps, des études de fertilité chez le mâle et la femelle seront réalisées. Dans un second temps, les éventuels effets sur l'évolution et le produit de la gestation seront évalués ainsi que le développement embryo-fœtal à la suite de l'administration d'osémozotan durant l'organogénèse. Enfin, une troisième série d'études portera sur le développement péri- et post-natal des petits d'animaux traités par l'osémozotan.

3.3.3.8 Immunotoxicité

Aucun risque immunogène lié à l'osémozotan n'a été mis en évidence lors des études réalisées.¹⁷⁶

3.3.3.9 Phototoxicité

L'objectif est de déterminer le potentiel phototoxique de l'osémozotan, en conformité avec les recommandations américaines.¹⁷⁷ Le test utilisé sera le test *in vitro* 3T3 NRU (neutral red uptake). La méthode évaluera la photo-cytotoxicité par la réduction relative de la viabilité des cellules exposées au traitement en présence ou en l'absence de lumière. Les données issues des études *in vitro* ne suffisent pas pour s'assurer de l'absence de risque de phototoxicité. Elles permettent cependant d'orienter et de

planifier un programme d'études *in vivo* plus approfondi d'évaluations, chez la souris, le cobaye ou le lapin.

3.3.3.10 Etudes d'Ecotoxicité

L'évaluation du risque environnemental lié à l'osémozotan sera conduite en accord avec les textes en vigueur au sein de l'Union Européenne (Lignes directrices de l'OCDE concernant les substances chimiques, EMEA/CHMP/SWP/4447/00). Cette évaluation se déroulera en deux phases successives.

Lors de la Phase I, qui correspond à l'estimation de l'exposition, la concentration prévisible de l'osémozotan dans l'environnement au niveau des eaux de surface ($PEC_{\text{eaux de surface}}$) sera déterminée. Si en phase I, la valeur du $PEC_{\text{eaux de surface}}$ est inférieure à 0,01 µg/L et qu'il n'existe pas de risque environnemental apparent, il sera admis que le médicament a peu de chance de représenter un danger lorsqu'il sera utilisé par les patients. La Phase II ne sera pas nécessaire. Des rapports d'experts devront toutefois mentionner les éventuels risques d'écotoxicité atypique s'il y a lieu.

Le calcul du $PEC_{\text{eaux de surface}}$ prend en compte divers paramètres :

- **Dose** : la dose maximale journalière
- **F_{pen}** : la fraction de pénétration du marché, correspondant au pourcentage de la population qui consommera le produit. La valeur par défaut est de 0,01, mais elle peut être affinée en présence de données pertinentes.
- **Q** : volume d'eau usagée rejeté nécessaire pour éliminer totalement le médicament. La valeur par défaut est de 200L/habitant/jour.

- **Dilution** : facteur de dilution correspondant à la fraction eaux usagées / eaux de surface. La valeur par défaut est 10

La PEC_{eaux de surface} est estimée par la formule suivante :

$$PEC_{\text{eaux de surface}} = (\text{Dose} \times \text{Fpen}) / (\text{Q} \times \text{Dilution} \times 100)$$

La valeur de la PEC_{eaux de surface} dépendra donc principalement de la dose maximale journalière, que nous ne connaissons pas encore. En revanche, en prenant en compte les valeurs par défaut des autres paramètres intervenant dans le calcul de la PEC_{eaux de surface}, il faudrait que la dose maximale journalière d'osémozotan soit supérieure à 2 g pour que la valeur de la PEC_{eaux de surface} soit elle-même supérieure à 0,01 µg/L. Bien que cela reste à valider, la dose maximale journalière d'osémozotan devrait être inférieure à 2 g par jour, compte tenu des doses utilisées lors des études de pharmacologie *in vivo*, et des posologies d'agonistes 5-HT_{1A} actuellement sur le marché.

3.4 Développement clinique

Etant donné que l'osémozotan est actuellement étudié dans des études cliniques de Phase III pour le traitement de l'anxiété et de la dépression, nous pouvons supposer que toutes les études non-cliniques proposées ci-dessus ont été terminées avec succès.

La section qui suit décrit ce que pourrait être le programme de développement clinique de l'osémozotan pour obtenir l'AMM dans l'indication « Traitement du trouble

déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de six ans, l'adolescent et l'adulte ».

3.4.1 Considérations préalables

Les essais cliniques seront conduits en conformité avec les exigences ICH E6(R1)¹⁷⁸, et la fabrication des médicaments expérimentaux répondra aux exigences de Bonnes Pratiques de Fabrication (ICH Q7¹⁷⁹). La stratégie de conduite des essais cliniques sera élaborée en accord avec les recommandations et les réglementations UE et ICH actuelles et en préparation listées dans le tableau 6.

Tableau 6 **Recommandations relatives aux essais cliniques**

CHMP/EWP/431734/2008	Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (draft)
CPMP/ICH/378/95 (ICH E4)	Dose-Response Information to Support Drug Registration
CPMP/ICH/363/96 (ICH E9)	Statistical Principles for Clinical Trials
CPMP/ICH/364/96 (ICH E10)	Choice of Control Group in Clinical Trials
CPMP/ICH/364/96 (ICH E10)	Adjustment for Baseline covariate
CPMP/ICH/375/95 (ICH E1A)	Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety
CPMP/ICH/2711/99 (ICH E11)	Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population
EudraLex vol. 3C C3A	Pharmacokinetic studies in man

Enfin, les essais cliniques seront réalisés avec l'accord préalable des comités éthiques et des autorités compétentes de chaque pays concerné. Une procédure de Scientific Advice auprès de l'EMA sera entamée en temps voulu, afin de valider le programme de développement. Aux Etats-Unis, la FDA sera consultée en fin de Phase I et en fin de Phase II, et des procédures de Special Protocol Assessments (SPA) seront mises en

place pour les études pivots ainsi que pour celles qui pourraient être considérées comme cruciales.

3.4.1.1 Population étudiée

Ethnie

Dans la ligne directrice ICH E5¹⁸⁰, portant sur les facteurs ethniques influant sur l'acceptabilité des données cliniques d'origine étrangère, les facteurs qui peuvent provoquer des réactions différentes à un médicament dans des populations différentes sont classés dans deux catégories : les « facteurs intrinsèques » (pharmacogénétique) et les « facteurs extrinsèques » (alimentation...). Ces différents facteurs peuvent avoir des répercussions sur l'extrapolation des données à d'autres régions. La stratégie choisie, qui dépend des perspectives de marché, mais aussi des ressources dont dispose l'entreprise, est un développement international en vue d'un enregistrement dans de nombreux pays. Le programme de développement tiendra donc compte des recommandations ICH E5.

Intervalle d'âge

Le TDAH a son origine dans l'enfance et il est reconnu que les symptômes de la maladie persistent jusqu'à l'âge adulte. Il n'y a cependant pas de données chez les personnes âgées. Pour les enfants en âge préscolaire (moins de six ans), il y a peu d'expérience, et le rapport bénéfice / risque est différent par rapport aux enfants de plus de six ans, compte tenu du risque lié à l'administration de médicaments psychotropes sur la maturité du cerveau et le développement de l'enfant en général.

La population étudiée au cours du développement clinique couvrira l'intervalle d'âge de 6 à 55 ans. L'efficacité et la sécurité de l'osémozotan devront être démontrées dans les différentes classes d'âge. Les essais seront alors réalisés dans trois groupes d'âge : les adultes (plus de 18 ans), les adolescents (de 12 à 18 ans) et les enfants (de 6 à 11 ans).

3.4.1.2 Vigilance des essais

Lors de chaque étude, les effets et événements indésirables qui pourraient intervenir, que ce soit chez les sujets recevant l'osémozotan ou chez ceux qui reçoivent un placebo ou un comparateur actif, seront consignés et déclarés aux autorités compétentes et comités d'éthique selon les procédures en vigueur. Dans le cas où un fait nouveau porterait atteinte à la sécurité des personnes, le promoteur et l'investigateur prendraient des mesures de sécurité urgentes appropriées.

3.4.1.3 Considération d'ordre éthique pour les études pédiatriques

La population pédiatrique représente un sous-groupe vulnérable. Par conséquent, des mesures spéciales visant à protéger les droits des participants aux études pédiatriques et à les mettre à l'abri de risques indus seront prises.

Recrutement

Le recrutement des participants aux études doit être effectué sans pression induite ni sur les parents ou tuteur légal, ni sur le participant lui-même.

Consentement et Assentiment

En principe, un sujet pédiatrique n'a pas la capacité légale de fournir un consentement éclairé. Par conséquent, ce sont le(s) parent(s) ou le tuteur légal qui assument la responsabilité de la participation des patients pédiatriques aux études cliniques. Le consentement doit être signé en toute connaissance de cause de la part du tuteur légal, en conformité avec les lois ou règlements régionaux. Tous les participants doivent être informés, le plus complètement possible, du déroulement de l'étude, dans une langue et des termes qu'ils peuvent comprendre. Les participants ayant une maturité intellectuelle suffisante doivent signer et dater personnellement, soit un formulaire écrit d'assentiment distinct, soit le formulaire de consentement éclairé.

Dans tous les cas, les participants doivent être informés de leurs droits, notamment de celui de refuser de participer à l'étude ou de se retirer quand ils le désirent. Il convient d'apporter une attention particulière aux signes de détresse excessive chez les patients qui sont incapables de l'exprimer clairement. Les mineurs émancipés ou ayant une maturité suffisante (définis selon les lois locales) peuvent donner un consentement autonome. Enfin, il convient de s'assurer que les données qu'il est possible d'obtenir dans une population consentante moins vulnérable, ne sont pas obtenues dans une population plus vulnérable ou une population dans laquelle les sujets n'ont pas la capacité de fournir eux-mêmes un consentement.

Minimisation des risques

Malgré l'importance que peut avoir une étude pour prouver ou réfuter la valeur d'un traitement, il se peut que les participants subissent un préjudice à la suite de leur inclusion dans l'étude, même si l'ensemble de la communauté en bénéficie. Il faut consentir à tous les efforts possibles pour prévoir et réduire les dangers connus. Les médecins investigateurs doivent être conscients, avant le début d'une étude, de tout risque de toxicité lié au produit étudié, qu'il ait été identifié lors des études non-cliniques ou lors des études cliniques. Pour réduire au minimum le risque dans les études cliniques pédiatriques, ceux qui les effectuent doivent posséder une formation et une expérience adéquates pour étudier la population pédiatrique, notamment en ce qui concerne l'évaluation et la prise en charge des réactions indésirables potentielles chez les sujets pédiatriques.

Dans la conception des études, le nombre de patients et d'interventions seront minimisés au maximum. Les recours permettant de mettre fin rapidement à une étude en cas de survenue d'un risque imprévu seront prévus.

Minimisation de la détresse

Les actes invasifs répétés peuvent provoquer douleur et peur. Il faut réduire au minimum l'inconfort et les études doivent être menées par des médecins investigateurs expérimentés dans le traitement de patients pédiatriques. Afin de minimiser l'inconfort et la détresse des sujets jeunes, plusieurs mesures pratiques doivent être mises en place. Par exemple, un personnel bien informé et compétent pour s'occuper des

enfants et des besoins propres à leur âge, ayant notamment la compétence voulue pour accomplir des actes pédiatriques, est indispensable. Par ailleurs, un environnement familial, comme l'hôpital ou la clinique où les participants reçoivent normalement leurs soins, ainsi qu'un cadre physique adapté à l'âge des patients (sur le plan de l'ameublement, de l'équipement de jeux, des activités et de la nourriture) permet de limiter le traumatisme qui peut être lié à la participation à une étude clinique à un jeune âge, pour les enfants comme pour leurs parents. Enfin, les approches visant à réduire au minimum l'inconfort des interventions doivent être adoptées. Il s'agit par exemple d'une anesthésie de contact pour l'installation de cathéters intraveineux, ou de l'installation de cathéters à demeure à la place de ponctions veineuses répétées pour prélever des échantillons sanguins. Enfin, dans la mesure du possible, le recueil de certains échantillons sanguins propres au protocole devrait avoir lieu en même temps que les échantillons cliniques de routine.

3.4.2 Stratégie du développement clinique de l'osémozotan dans le TDAH

L'objectif du programme de développement de l'osémozotan dans le TDAH est d'obtenir une AMM chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de six ans, et de commercialiser la molécule au niveau international.

Les données épidémiologiques le montrent, le TDAH est présent dans de nombreuses régions du monde (*cf. section 1.1*). Par conséquent, le développement clinique sera fait au sein de plusieurs ethnies différentes afin de pouvoir obtenir l'AMM dans de nombreux pays. Pour cela, une étude de Phase I portant spécifiquement sur la

population Asiatique (Japon, Chine, Corée et Taiwan) sera réalisée. Par ailleurs, les études de Phase II et de Phase III seront des études internationales, et devraient inclure des patients Européens, Nord-Américains, Sud-Américains et Asiatiques.

Le recrutement des patients adultes est généralement plus rapide que celui des enfants et adolescents. Par ailleurs, comme les études chez les enfants et adolescents ne peuvent intervenir qu'une fois que les résultats des études réalisées chez l'adulte sont connus, un décalage est à prévoir. Par conséquent, et compte tenu du besoin médical important qui existe dans cette indication chez l'adulte, l'osémozotan devrait être approuvé uniquement chez l'adulte dans un premier temps. Cependant, les délais pour obtenir l'AMM chez l'enfant et l'adolescent seront minimisés au maximum.

3.4.3 Etudes cliniques de Phase I

Dans la mesure où l'osémozotan est actuellement en Phase III dans l'anxiété et la dépression, la tolérance et la pharmacocinétique de la molécule chez l'Homme sont déjà connues. Par conséquent, le programme de développement clinique de l'osémozotan dans le TDAH sera allégé et ne comprendra que deux études de Phase I chez des volontaires sains adultes afin d'étudier la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de l'osémozotan dans le TDAH chez l'Homme. L'une de ces études sera internationale, et la seconde sera focalisée sur la population asiatique, afin d'étudier en plus la pharmacocinétique de la molécule chez cette population, pour pouvoir comparer aux autres ethnies et identifier les éventuelles adaptations posologiques nécessaires.

Concernant la population pédiatrique, on peut supposer qu'aucune étude n'a été menée à l'heure actuelle chez les enfants. Au mieux, la molécule a été étudiée chez l'adolescent. Cependant, ne connaissant pas les résultats des études chez cette population, un programme de Phase I sera mis en place chez les enfants et les adolescents afin d'étudier la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la tolérance de l'osémozotan chez ces patients.

Plusieurs études seront mises en œuvre afin d'étudier la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'osémozotan chez l'Homme dans différentes tranches d'âge et différentes ethnies. Elles seront toutes randomisées, en double-aveugle et contrôlées par placebo.

Etudes avec dose unique

Etudes chez la population pédiatrique

Deux études aux protocoles identiques seront conduites, l'une chez les enfants (6 à 11 ans) et l'autre chez les adolescents (12 à 18 ans). Pour des raisons éthiques, elles seront réalisées chez des patients volontaires et non pas des volontaires sains.

Objectifs

Les objectifs de ces études sont les suivants : déterminer la tolérance à dose unique et la dose maximale tolérée; déterminer les paramètres pharmacocinétiques de l'osémozotan chez la population pédiatrique; et étudier la relation dose-effet de la molécule dans cette population.



Sélection des Patients

Les études pédiatriques seront réalisées sur des sujets volontaires, diagnostiqués selon les critères de diagnostic du DSM-IV cités précédemment. Le diagnostic doit être posé par un psychiatre ou par un médecin spécialiste du TDAH.

Paramètres Évalués

Au cours de ces études, la tolérance à dose unique et la dose maximale tolérée seront évaluées. Les paramètres pharmacocinétiques suivants seront également déterminés : concentration maximale (C_{max}), concentration minimale (C_{min}), temps pour atteindre C_{max} (T_{max}), aire sous la courbe (AUC), taux d'élimination plasmatique, volume apparent de distribution, clairance plasmatique, demi-vie d'élimination, index d'accumulation. Enfin, la relation dose-effet de l'osémozotan sera déterminée.

Protocole

Dans chacune des deux études, les patients volontaires seront répartis en trois groupes de huit (six sujets pour l'osémozotan et deux pour le placebo). A chaque groupe sera associée une dose d'osémozotan. Il s'agit d'un protocole en escalades de doses. Les sujets d'un groupe donné ne recevront le traitement que lorsque les données issues du groupe de la dose inférieure seront connues et permettront d'administrer la nouvelle dose avec un niveau de confiance suffisant. Pour chaque groupe, l'étude consiste en l'administration d'une dose unique, puis en une surveillance médicale de sept jours. Le protocole sera validé par des experts spécialistes des questions éthiques, cliniques et

psychosociales en pédiatrie. Les doses seront choisies en fonction des doses administrées à l'adulte.

Analyse des Résultats

Les analyses statistiques seront réalisées en accord avec les recommandations ICH E9. Les volumes sanguins prélevés seront réduits au minimum. Les études pharmacocinétiques de l'osémozotan à dose unique dans la population pédiatrique peuvent fournir des informations suffisantes pour la détermination de la posologie. Toutefois, ces informations seront corroborées au moyen d'un échantillonnage peu abondant dans des études cliniques à doses multiples.

Etudes avec administrations répétées

Etudes chez l'Adulte

Objectifs

L'objectif de ces études est de comparer la tolérance à des doses répétées d'osémozotan dans différentes ethnies, ainsi que la dose maximale tolérée (DMT), la relation dose-effet et la pharmacocinétique de la molécule au sein de ces différentes populations. Pour cela, une étude sera conduite sur la population caucasienne, et une seconde sera réalisée dans la population Asiatique.

Sélection des Sujets

Les sujets seront des hommes sains (jugés sur la base d'examen cliniques, d'analyses sanguines et urinaires, d'ECG et de mesure de la clairance de créatinine), non fumeurs,

âgés de 18 à 55 ans. Les sujets ayant des antécédents de toxicomanie seront exclus de l'étude.

Avant l'entrée dans les essais cliniques et la randomisation, les patients sont informés par l'investigateur et reçoivent une documentation « Information ». Pour participer à l'essai clinique, ils doivent signer un consentement éclairé. Sont écartés des études les patients incapables de donner leur consentement ou ceux qui l'ont refusé ainsi que ceux qui participent à une autre étude, ou qui ont atteint le plafond annuel de revenus liés à la recherche biomédicale fixé par certains pays.

Paramètres Evalués

Les paramètres évalués seront les mêmes que pour les études de toxicité aiguë chez la population pédiatrique.

Protocole

Les deux études suivront exactement le même protocole, constitué de deux parties distinctes. Dans un premier temps, il s'agira d'une escalade de doses. Quatre groupe de huit volontaires sains (six pour l'osémozotan, deux pour le placebo) recevront quatre doses différentes pendant dix jours.

La seconde partie de l'étude portera sur une cohorte de dix volontaires sains qui seront randomisés pour recevoir soit l'osémozotan (sept sujets), soit son placebo (trois sujets) pendant une durée de 28 jours. La dose d'osémozotan choisie pour cette seconde partie

sera la DMT identifiée à l'issue de la première partie de l'étude, ou la dose étudiée la plus élevée testée si la DMT n'a pas été atteinte.

Analyse des Résultats

Au regard des résultats, deux doses d'osémototan seront retenues et utilisées pour les études de Phase II. Les résultats seront tout de même comparés avec ceux obtenus lors des études de Phase I réalisées dans le cadre du développement de la molécule dans l'anxiété et la dépression.

Etudes chez l'Enfant et l'Adolescent

Deux études seront menées, l'une chez l'adolescent, l'autre chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans. Les objectifs seront les mêmes que pour les études chez l'adulte. Les critères de sélection des sujets, et les paramètres évalués seront les mêmes que pour les études de toxicité aiguë. Concernant le protocole, il s'agira d'une escalade de doses avec une durée de traitement de dix jours. Trois groupes de huit patients volontaires (six traités par l'osémototan et deux par le placebo) permettront d'étudier trois doses.

3.4.4 Etudes cliniques de Phase II

Les études de Phase II seront réalisées chez des patients volontaires adultes, adolescents et enfants. Pour des raisons éthiques études chez les adolescents et les enfants interviendront en décalage par rapport à celles réalisées chez l'adulte.

3.4.4.1 Etude chez le patient adulte

Objectifs

Les essais de Phase II auront pour objectif d'étudier l'efficacité thérapeutique de l'osémozotan chez des malades, de déterminer la dose optimale (relation effet-dose) et de recueillir davantage de données sur la sécurité et la tolérance du produit. Chez l'adulte, une étude sera menée au niveau international.

Sélection des Patients

Il s'agira de patients volontaires âgés de 18 à 55 ans, des deux sexes. La maladie doit être classée selon les critères de diagnostic DSM-IV cités précédemment. Le diagnostic doit avoir été posé par un psychiatre ou par un médecin spécialiste du TDAH, et les symptômes de la maladie doivent exister depuis l'enfance.

Les études primaires de recherche de dose devront inclure des patients atteints de TDAH sans troubles comorbides significatifs, sans quoi l'interprétation des résultats pourrait être biaisée.

D'autres paramètres descriptifs, comme la gravité (différenciée en fonction des sous-types de la maladie), ainsi qu'un historique détaillé (durée du TDAH, présentation des premiers symptômes, degré d'altération fonctionnelle et résultats des traitements mis en place) devront être enregistrés. Seront exclus les patients présentant des troubles de la personnalité, un retard mental, des antécédents de toxicomanie, ainsi que les patients ayant été exposés à des psychostimulants au cours des deux semaines précédant la

visite de sélection. Par ailleurs, les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que les femmes en âge de procréer et sans contraception adéquate seront également exclues. Enfin, les participants sélectionnés ne devront pas participer simultanément ou avoir participé à d'autres études cliniques dans les 30 jours précédant la visite de sélection.

Paramètres Évalués et Critères d'Évaluation.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité sur les symptômes du TDAH sera apprécié avec l'échelle d'évaluation ADHD-SRS. A l'inclusion, le score ADHD-SRS devra être supérieur ou égal à 28. L'amélioration de l'impression clinique globale de la maladie, évaluée grâce à l'outil CGI-ADHD-S décrit précédemment, sera quant à elle un critère secondaire.

L'étude de la tolérance aura pour objectif de comparer la fréquence, la nature et la sévérité des événements indésirables induits par l'osémozotan par comparaison à son placebo.

Protocole

Il s'agira d'une étude randomisée, multicentrique, internationale, menée en double aveugle. Elle comportera quatre groupes de taille égale : osémozotan (deux doses), comparateur actif (méthylphénidate) et placebo. Le choix du méthylphénidate comme comparateur repose sur le fait qu'il s'agit du traitement de référence en termes d'efficacité dans cette pathologie. L'étude portera sur 300 patients au total (quatre groupes de 75) qui recevront l'un ou l'autre des traitements quotidiennement pendant

seize semaines. Les deux doses d'osémozotan étudiées seront choisies sur la base des résultats des études de Phase I.

Les événements indésirables identifiés seront étroitement surveillés et caractérisés par rapport à la durée du traitement, la dose et/ou les concentrations plasmatiques et l'âge. Les effets rebond et le phénomène de sevrage à l'arrêt du traitement seront systématiquement surveillés. L'apparition d'idées suicidaires ainsi que le comportement général des sujets seront également surveillés attentivement.

Analyse des Résultats

Les analyses statistiques seront réalisées en accord avec les recommandations ICH E9. L'interprétation finale de l'essai sera établie grâce à une analyse en intention de traiter. L'objectif est de montrer une non-infériorité au niveau de l'efficacité, le but étant de prouver une efficacité non inférieure à celle des psychostimulants, mais avec un meilleur profil de tolérance.

3.4.4.2 Etudes chez l'adolescent et l'enfant

Deux études seront menées, l'une chez l'adolescent, l'autre chez l'enfant. Les objectifs et les critères de sélection des sujets seront les mêmes que pour l'étude chez l'adulte. Chez les enfants et les adolescents, les observations d'informateurs fiables (parents, professeurs...) doivent être utilisées en plus de l'évaluation clinique. Chez les enfants pré-pubères, un auto-rapport n'est pas considéré comme une méthode fiable pour l'évaluation des symptômes. Les critères d'évaluation seront les mêmes que chez l'adulte, avec néanmoins un critère secondaire supplémentaire, à savoir le

comportement social tel qu'il est observé par les informateurs cités plus haut, et évalué avec l'échelle SSRS (social skills rating system). Le protocole de l'étude sera identique à celui de l'étude chez l'adulte, mais les effectifs seront néanmoins réduits (200 sujets dans chaque étude, soit 50 par bras). Au-delà de l'évaluation régulière des effets indésirables, une attention particulière sera accordée aux effets à court et à long terme sur le développement du cerveau, à la croissance, à la modification du poids et à la maturation sexuelle. Chez les adolescents, les troubles de la libido seront aussi évalués.

3.4.5 Etudes cliniques de Phase III

Quatre études multicentriques internationales à grande échelle, randomisées, en double-aveugle seront menées : deux chez les adultes, une chez les adolescents et une chez les enfants. Chaque étude sera constituée de trois groupes : osémozotan, méthylphénidate et placebo. Il s'agira d'études de non-infériorité pour les raisons citées dans la section concernant la Phase II.

3.4.5.1 Etudes chez le patient adulte

Objectifs

Les essais de Phase III auront pour objectif de prouver l'efficacité de l'osémozotan dans l'indication revendiquée et sa sécurité sur une population de taille importante (600 patients par étude soit 1200 patients au total), la plus hétérogène possible et traitée pendant six mois.

Sélection des Patients

Les sujets inclus seront des patients volontaires âgés de 18 à 55 ans des deux sexes. La maladie doit être classée selon les critères de diagnostic DSM-IV cités précédemment. Le diagnostic doit être posé par un psychiatre ou par un médecin spécialiste du TDAH et les symptômes de la maladie doivent avoir existé depuis l'enfance. Les patients atteints de TDAH avec troubles comorbides, tels que le trouble d'opposition et de défiance et les troubles de conduite, seront inclus dans l'étude afin d'étendre les résultats à la population générale. Les symptômes comorbides seront évalués avec des échelles appropriées : l'anxiété sera évaluée avec l'échelle d'Hamilton et la dépression avec l'Echelle Montgomery-Åsberg.

D'autres paramètres descriptifs, comme la gravité (différenciée en fonction des sous-types de la maladie) ainsi qu'un historique détaillé (durée du TDAH, présentation des premiers symptômes, degré d'altération fonctionnelle et résultats des traitements mis en place) devront être enregistrés. Les critères d'exclusion seront similaires à ceux des études de Phase II, avec toutefois une légère différence. En effet, les personnes souffrant de troubles comorbides ne seront pas exclues, sauf pour celles qui présentent des symptômes sévères de troubles anxieux ou de dépression.

Paramètres Evalués et Critères d'Evaluation

Les paramètres d'efficacité et de sécurité évalués seront les mêmes que ceux des études de Phase II.

Protocole

Dans chaque étude, 600 patients au total (trois groupes de 200 patients) seront traités pendant vingt-six semaines. Une étude de la persistance des effets pendant six mois après l'arrêt du traitement sera réalisée chez une partie des sujets. La dose d'osémozotan utilisée sera choisie en fonction des résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude de Phase II.

Analyse des Résultats

Les analyses statistiques seront réalisées en accord avec les recommandations ICH E9. L'interprétation finale de l'essai sera établie grâce à une analyse en intention de traiter. L'objectif est de montrer une non-infériorité au niveau de l'efficacité, le but étant de prouver une efficacité non inférieure à celle des psychostimulants, mais avec un meilleur profil de tolérance.

3.4.5.2 Etudes chez l'adolescent et l'enfant

Comme pour les études de Phase II, deux études seront menées, l'une chez l'adolescent, l'autre chez l'enfant. Les objectifs et les critères de sélection des sujets seront les mêmes que pour les études chez l'adulte. Les paramètres évalués et les critères d'évaluation seront identiques à ceux des études pédiatriques de Phase II, avec une importance des observations d'informateurs fiables (parents, professeurs...) qui seront enregistrées en plus des évaluations cliniques. Le protocole de l'étude sera lui également identique à celui des études de Phase III chez l'adulte, avec toutefois des effectifs réduits (300 sujets par étude, soit 100 par bras). Une fois encore, au-delà de

l'évaluation régulière des effets indésirables, une attention particulière sera accordée aux effets à court et à long terme sur le développement du cerveau, à la croissance, à la modification du poids et à la maturation sexuelle. Chez les adolescents, les troubles de la libido seront aussi évalués.

4. CONCLUSION DE CET EXEMPLE: STRATEGIE D'ENREGISTREMENT DU PRODUIT

Dans le cas où l'osémozotan présenterait un rapport bénéfice / risque suffisant pour revendiquer une AMM dans l'indication «traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de six ans, l'adolescent et l'adulte», une stratégie internationale d'enregistrement semble intéressante compte-tenu de l'épidémiologie du TDAH et du marché.

Dans la mesure où les Etats-Unis constituent le premier marché mondial dans la pathologie, il semble indispensable de déposer d'emblée un NDA (New Drug Application) auprès de la FDA. Dans le cadre du programme de développement clinique international, des études auront été réalisées sur le territoire américain et, à ce titre, un IND (Investigational New Drug) aura préalablement été approuvé par la FDA.

Parallèlement au NDA américain, une demande d'AMM sera soumise en Europe. Si au moment de soumettre cette demande d'AMM, l'osémozotan n'est pas autorisé au sein de l'Union Européenne, l'utilisation de la procédure centralisée est possible car il s'agira d'une nouvelle entité chimique. En revanche, si la molécule est déjà autorisée

dans d'autres indications, l'enregistrement dans le TDAH se fera par le biais d'une procédure décentralisée. Dans ce cas, le choix des pays dans lesquels le dossier sera soumis sera soigneusement étudié en fonction des besoins et potentiels du marché local, établis grâce à des données épidémiologiques.

D'après les données épidémiologiques récoltées et en fonction des ressources humaines et financières, des dossiers d'enregistrement seront déposés par la suite auprès des autorités compétentes des pays suivants : Suisse, Canada, Australie et Nouvelle-Zélande. Un dossier sera également déposé au Japon, en Corée, en Chine ainsi qu'à Taiwan.

Les données épidémiologiques suggèrent un potentiel commercial intéressant pour le produit dans les pays émergents, notamment en Amérique Latine et en Afrique du Nord. Le produit sera alors enregistré dans ces pays au cas par cas, en fonction de la présence du laboratoire ou de correspondants sur place, du potentiel économique de chaque pays et du marché potentiel, en fonction des données épidémiologiques locales. Le décalage de temps par rapport aux enregistrements en Europe et aux Etats-Unis permettra de disposer des CPP (Certificats de Produit Pharmaceutique). Certains pays reconnaissent en outre les AMM européennes et américaines. Le dossier sera donc plus concis, ce qui permettra de limiter les données à fournir dans ces zones où la protection industrielle est souvent aléatoire, voire inexistante, et permettra également des procédures d'enregistrement plus rapides.

En vue de l'enregistrement dans certains pays se situant dans les zones climatiques III et IV (Amérique Latine notamment), des études de stabilité dans les conditions requises par ces pays seront menées d'emblée, afin de disposer des résultats au moment des demandes d'enregistrement.

Compte-tenu des controverses existant actuellement autour du TDAH et des conséquences néfastes du sur-diagnostic en termes de santé publique d'une part, de coûts de la santé d'autre part, il semble primordial d'accompagner le lancement d'un tel médicament de campagnes de sensibilisation adaptées afin de prévenir ce phénomène. Des mesures adaptées devront être prévues dans le plan de gestion de risques européen et dans son pendant américain, le Risk Evaluation Mitigation Strategy (REMS).

Thèse soutenue par : Laurie RAGUE

Titre : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité : état actuel des connaissances et projet de développement d'un agoniste 5-HT_{1A}

CONCLUSION

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est une pathologie dans laquelle il existe aujourd'hui un réel besoin médical non satisfait. La plupart des traitements de référence ont été mis sur le marché il y a de nombreuses années. Bien que l'efficacité des psychostimulants ait été démontrée, ces molécules présentent une toxicité importante. La qualité de vie des patients traités par des psychostimulants reste fortement altérée par la pathologie ; des complications graves peuvent survenir induisant des coûts très importants pour la société. Par ailleurs, actuellement il n'existe pas de traitement curatif. Un autre écueil important est le manque d'études réalisées chez l'adulte, population dans laquelle la pathologie est encore mal reconnue.

A l'heure actuelle, l'immense majorité du marché est limité aux Etats-Unis et au Canada. Bien que le nombre de prescriptions augmente progressivement dans les autres régions du monde, les cliniciens demeurent réticents à prescrire des substances psychostimulantes aux enfants.

Cependant, de plus en plus de cas sont mis en évidence chaque année. Il est donc nécessaire de développer de nouveaux traitements qui permettront aux patients de mener une vie normale. L'osémozotan semble a priori être un bon

candidat, mais de nombreuses autres voies, de nombreuses autres cibles d'action potentielles et de nombreuses autres molécules restent à explorer. De plus, dans la mesure où les traitements combinant un traitement pharmacologique et un traitement non-médicamenteux ont prouvé leur utilité, il paraît intéressant de développer également de nouvelles prises en charge non-médicamenteuses.

Toutefois, le développement de traitements plus adaptés ne semble pas être suffisant, compte-tenu de la complexité de la pathologie. Il est également indispensable de continuer à mettre en place des campagnes de sensibilisation et de toujours mieux encadrer le diagnostic et la prise en charge de la maladie. Une meilleure communication autour de cette pathologie, qui reste parfois encore tabou, permettrait de repérer les cas non-diagnostiqués. A l'inverse, l'instauration d'actions de formation auprès des professionnels de santé semble essentielle afin d'éviter le sur-diagnostic du TDAH, les traitements pharmacologiques présentant une toxicité supplémentaire chez les « faux-positifs ».

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 18 juin 2010

LE DOYEN



Pr. Renée GRILLOT



LE PRESIDENT DE LA THESE



Pr Denis WOUESSIDJEWE

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES & PÉRIODIQUES

- ² AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition text revision (DSM-IV-TR)*. Washington D.C.: APA, 2000. 943 p. ISBN 978-0-89042-024-9
- ³ BARKLEY RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Sci Am*, 1998, vol. 279, no. 3, p. 66-71.
- ⁴ LEVY F., HAY D., McLAUGHLIN M., WOOD C., WALDMAN I. Twin-Sibling Differences in Parental Reports of ADHD, Speech, Reading and Behaviour Problems. *J Child Psychol Psychiatr*, 1996, vol. 37, no. 5, p. 569-578.
- ⁵ WINSBERG BG., COMINGS DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999, vol. 38, no. 12, p. 1474-1477.
- ⁶ WALDMAN ID., ROWE DC., ABRAMOWITZ A., et al. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet*, 1998, vol. 63, no. 6, p. 1767-1776.
- ⁷ SWANSON JM., FLODMAN P., KENNEDY J., et al. Dopamine Genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000, vol. 24, no. 1, p. 21-25.
- ⁸ SMALLEY SL., BAILEY JN., PALMER CG., et al. Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 1998, vol. 3, no. 5, p. 427-430.
- ⁹ ROMAN T., ROHDE LA., HUTZ MH. Polymorphisms of the dopamine transporter gene: influence on response to methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Am J Pharmacogenomics*, 2004, vol. 4, no. 2, p. 83-92.
- ¹⁰ SMITH KM., DALY M., FISCHER M., et al. Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003, vol. 15, no. 119, p. 77-85.
- ¹¹ LINNET KM., DALSGAARD S., OBEL C., et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*, 2003, vol. 160, no. 6, p. 1028-1040.
- ¹² MICK E., BIEDERMAN J., FARAONE SV., SAYER J., KLEINMAN S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, vol. 41, no. 4, p. 378-385.
- ¹³ PURPER-OUAKIL D., LEPAGNOL-BESTEL AM., GROSBELLET E., GORWOOD P., SIMONNEAU M. Neurobiology of attention deficit / hyperactivity disorder. *Med Sci (Paris)*, 2010, vol. 26, no. 5, p. 487-496.

- ¹⁴ BRAUN JM., KAHN RS., FROEHLICH T., AUINGER P., LANPHEAR BP. Exposures to environmental toxicants and attention-deficit/hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ. Health Perspect*, 2006, vol. 114, no. 12, p. 1904-1909.
- ¹⁵ McCANN D., BARRETT A., COOPER A., et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2007, vol. 370, no. 9598, p. 1560-1567.
- ¹⁷ McCANN D., BARRETT A., COOPER A. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2007, vol. 370, no. 9598, p. 1560-1567.
- ¹⁹ WOLRAICH M., MILICH R., STUMBO P., SCHULTZ F. The effects of sucrose ingestion on the behavior of hyperactive boys. *J Pediatr*, 1985, vol. 106, no. 4, p. 657-682.
- ²⁰ WOLRAICH ML., LINDGREN SD., STUMBO PJ., STEGINK LD., APPELBAUM MI., KIRITSY MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med*, 1994, vol. 330, no. 5, p. 301-307.
- ²¹ HOOVER DW., MILICH R. Effects of sugar ingestion expectancies on mother-child interaction. *J Abnorm Child Psychol*, 1994, vol. 22, p. 501-515.
- ²² YOUNG G., CONQUER J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev*, 2005, vol. 45, no. 1, p. 1-28.
- ²³ RICHARDSON AJ., MONTGOMERY P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics*, 2005, vol. 115, no. 5, p. 1360-1366.
- ²⁶ SCHMAHMANN JD., SHERMAN JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 1998, vol. 121, no. 4, p. 561-579.
- ²⁷ CASTELLANOS FX., LEE PP., SHARP W., et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit / hyperactivity disorder. *JAMA*, 2002, vol. 288, no. 14, p. 1740-1748.
- ²⁸ DOUGHERTY DD., BONAB AA., SPENCER TJ., RAUCH SL., MADRAS BK., FISCHMAN AJ. Dopamine transporter density in patients with ADHD. *Lancet*, 1999, vol. 354, no. 9196, p. 2132-2133.
- ²⁹ ERNST M., ZAMETKIN AJ., MATOCHIK JA., JONS PH., COHEN RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci*, 1998, vol. 18, no. 15, p. 5901-5907.
- ³⁰ OADES RD. Role of the serotonin system in ADHD: treatment implications. *Expert Rev Neurother*, 2007, vol. 7, no. 10, p. 1357-1374.
- ³¹ BARKLEY RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 1997, vol. 121, no. 1, p. 65-94.

- ³² HALLOWELL EM., RATEY JJ. *Driven to distraction: recognizing and coping with attention deficit disorder from childhood through adulthood*. New York : Pantheon Books, 1994. 319 p. ISBN 978-0-67942-177-1
- ³³ HARTMANN T., PALLADINO LJ. *The Edison Gene: ADHD and the Gift of the Hunter Child*. Rochester : Park Street Press, 2003. 280 p. ISBN 978-0-89281-128-1
- ³⁴ BARKLEY RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 1997, vol. 121, no. 1, p. 65-94.
- ³⁵ AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^{ème} édition (DSM-IV)*. Traduction française. Paris : Masson, 1997. 1008 p. ISBN 978-2-22585-047-9
- ³⁶ WILENS TE., BIEDERMAN J., SPENCER TJ. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med*, 2002, vol. 53, p. 113-131.
- ³⁷ BIEDERMAN J., WILENS T., MICK E., MILBERGER S., SPENCER TJ., FARAONE SV. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry*, 1995, vol. 152, no. 11, p. 1652-1658.
- ³⁹ LEVY F., HAY D. *Attention, genes and ADHD*. London : Psychology Press, 2001. 288 p. ISBN 978-1-84169-193-0
- ⁴⁰ BROWN TE. *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 2000 p. 238
- ⁴¹ ROSENBAUM JF., BIEDERMAN J., HIRSHFELD DR., BOLDUC EA., CHALOFF J. Behavioral inhibition in children: a possible precursor to panic disorder or social phobia. *J Clin Psychiatry*, 1991, vol. 52, suppl. p. 5-9.
- ⁴² TORO J., CERVERA M., OSEJO E., SALAMERO M. Obsessive-compulsive disorder in childhood and adolescence: a clinical study. *J Child Psychol Psychiatry*, 1992, vol. 33, no. 6, p. 1025-1037.
- ⁴⁴ BIEDERMAN J., FARAONE S., MICK E., et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996, vol. 35, no. 8, p. 997-1008.
- ⁴⁵ COMINGS DE. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2001, vol. 931, p. 50-83.
- ⁴⁶ ZOHAR AH. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 1999, vol. 8, no. 3, p. 445-460.
- ⁴⁸ BROWN, T.E. *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 2000. p. 238
- ⁴⁹ SEMRUD-CLIKEMAN M., BIEDERMAN J., SPRICH-BUCKMINSTER S., LEHMAN BK., FARAONE SV., NORMAN D. Comorbidity between ADHD and learning disability: a review and

report in a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992, vol. 31, no. 3, p. 439-448.

⁵⁰ GRESHAM FM., ELLIOTT SN. *Social skills rating system manual*. Circle Pines : American Guidance Service. 1990.

⁵¹ MEIJER WM., FABER A., VAN DEN BAN E., et al. Current issues around the pharmacotherapy of ADHD in children and adults. *Pharm World Sci*, 2009, vol. 31, no. 5, p. 509-516.

⁵² AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 2000, vol. 105, no. 5, p. 1158-1170.

⁵³ PRITCHARD D. Attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Evid*, 2005, no.13, p. 266-279.

⁵⁴ SPENCER T., BIEDERMAN J., WILENS T., HARDING M., O'DONNELL D., GRIFFIN S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996, vol. 35, no. 4, p. 409-432.

⁵⁵ SIBLEY DR, HANIN I, KUCHAR M., SKOLNICK P. *Handbook of contemporary neuropharmacology*. Hoboken, NJ : Wiley-Interscience , 2007. 3040 p. ISBN 978-0-47166-053-8

⁵⁹ SCHUTTE K. Methylfenidaat (Concerta®), nieuwe toedieningsvorm. *Geneesmiddelenbulletin*, 2004, vol. 38, p. 57-58.

⁶⁰ KOOIJ JJ., BURGER H., BOONSTRA AM., VAN DER LINDEN PD., KALMA LE., BUITELAAR JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind crossover trial. *Psychol Med*, 2004, vol. 34, no. 6, p. 973-982.

⁶² RAPPLEY MD. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, no. 2, p. 165-173.

⁶³ EFRON D., JARMAN F., BARKER M. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial. *Pediatrics*, 1997, vol. 100, no. 2, p. 662-666.

⁶⁴ HOLTkamp K., PETERS-WALLRAF B., WULLER S., PFAAFLE R., HERPETZ-DAHLMANN B. Methylphenidate-related growth impairment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2002, vol.12, no. 1, p. 55-61.

⁶⁵ RAPPORT MD., MOFFITT C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev*, 2002, vol. 22, no. 8, p. 1107-1131.

⁶⁷ VIRANI A. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. In : GRAY J. *Therapeutic Choices 5th Edition*. Ottawa, ON : Canadian Pharmacists Association, 2007. p. 27-42.

- ⁶⁸ BIEDERMAN J., HEILIGENSTEIN JH., FARIAS DE. Efficacy of Atomoxetine Versus Placebo in School-Age Girls With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 2002, vol. 110, no. 6, p. 75
- ⁶⁹ Anonymous. Update on drugs for hyperactivity in childhood. *Drug Ther Bull*, 2007, vol. 45, no. 5, p. 37-40.
- ⁷⁰ KRATOCHVIL CJ., HEILIGENSTEIN JH., DITTMANN R., et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD : A prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, vol. 41, no. 7, p. 776-784.
- ⁷¹ STARR HL., KEMNER J. Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: Treatment outcomes in African-American children with ADHD. *J Natl Med Assoc*, 2005, vol. 97, suppl. p.11-16.
- ⁷² WIGAL SB., MCGOUGH JJ., Mc CRACKEN JT., et al. A laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Attention Disord*, 2005, vol. 9, no. 1, p. 275-289.
- ⁷³ MICHELSON D., ADLER L., SPENCER T., et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*, 2003, vol. 53, no. 2, p.112-120.
- ⁷⁵ WOOLTORTON E. Suicidal ideation among children taking atomoxetine (Strattera). *CMAJ*, 2005, vol. 173, no. 12, p. 1447.
- ⁷⁶ GARFINKEL BD., WENDER PH., SLOMAN L., O'NEILL I. Tricyclic antidepressant and methylphenidate treatment of attention deficit disorder in children. *J Am Acad Child Psychiatry*, 1983, vol. 22, no. 3, p. 343-348.
- ⁷⁷ FRITZ GK., ROCKNEY RM., YEUNG AS. Plasma levels and efficacy of imipramine treatment for enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994, vol. 33, no. 1, p. 60-64.
- ⁷⁸ SPENCER T., BIEDERMAN J., COFFEY B., et al. A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, vol. 59, no. 7, p. 649-656.
- ⁷⁹ JUREIDINI JN., DOECKE CJ., MANSFIELD PR., HABY MM., MENKES DB., TONKIN AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ*, 2004, vol. 328, no. 7444, p. 879-883.
- ⁸⁰ POPPER CW., ZIMNITZKY B. Sudden death putatively related to desipramine treatment in youth : A fifth case and a review of speculative mechanisms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1995, vol. 5, no. 4, p. 283-300.
- ⁸¹ WERRY JS., BIEDERMAN J., THISTED R., GREENHILL L., RYAN N. Resolved : Cardiac arrhythmias make desipramine an unacceptable choice in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995, vol 34, no. P, p. 1239-1245.

- ⁸² GOBBI G., SLATER S., BOUCHER N., DEBONNEL G., BLIER P. Neurochemical and Psychotropic Effects of Bupropion in Healthy Male Subjects. *J Clin Psychopharmacol*, 2003, vol. 23, no. 3, p. 233-239.
- ⁸³ GAZZARA RA., ANDERSEN SL. The effects of bupropion in vivo in the neostriatum of 5-day-old and adults rats. *Brain Res Dev Brain Res*, 1997, vol. 100, no. 139-142.
- ⁸⁴ CASAT CD., PLEASANTS DZ., VAN WYCK FLEET J. A double-blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull*, 1987, vol. 23, no. 1, p. 120-122.
- ⁸⁵ VERBEECK W., TUINIER S., BEKKERING GE. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Adv Ther*, 2009, vol. 26, no. 2, p. 170-184.
- ⁸⁶ BIEDERMAN J., FARAONE SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9481, p. 237-248.
- ⁸⁷ CONNOR DF., FLETCHER KE., SWANSON JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999, vol. 38, p. 1551-1559.
- ⁸⁸ RUGINO TA., COPLEY TC. Effects of modafinil in children with attention deficit/hyperactivity disorder: an open-label study, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001, vol. 40, no. 2 , p. 230–235.
- ⁸⁹ BIEDERMAN J., SWANSON JM., WIGAL SB. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study, *Pediatrics*, 2005, vol. 116, no. 6, p. 777-784.
- ⁹⁰ WIGAL SB., BIEDERMAN J., SWANSON JM., YANG R., GREENHILL LL. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with or without prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: pooled analysis of 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies, *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2006, vol. 8, no. 6, p. 352–360.
- ⁹¹ Anonymous. Modafinil: atteintes cutanées graves. *Prescrire*, 2006, no 274, p 503.
- ⁹² TURNER DC., CLARK L., DOWSON J., ROBBINS TW., SAHAKIAN BJ. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2004, vol. 55, no. 10, p. 1031-40.
- ⁹³ TAYLOR FB., RUSSO J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2000, vol. 10, no. 4, p. 311-20.
- ⁹⁴ Anonymous. The MTA Cooperative Group. Multimodal treatment study of children with ADHD. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, vol. 56, no. 12, p. 1073-1086.
- ⁹⁶ BIEDERMAN J., FARAONE SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9481, p. 237-248.

- ⁹⁸ POLANCZYK G., DE LIMAS MS., HORTA BL., BIEDERMAN J., ROHDE LA. The worldwide prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry*, 2007, vol. 164, no. 6, p. 942-948.
- ⁹⁹ GUEVARA JP., STEIN MT. Evidence based management of attention deficit hyperactivity disorder. *BMJ*, 2001, vol. 323, no. 7323, p. 1232-1235.
- ¹⁰⁰ POLANCZYK G., DE LIMAS MS., HORTA BL., BIEDERMAN J., ROHDE LA. The worldwide prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry*, 2007, vol. 164, no. 6, p. 942-948.
- ¹⁰¹ POLANCZYK G., DE LIMAS MS., HORTA BL., BIEDERMAN J., ROHDE LA. The worldwide prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry*, 2007, vol. 164, no. 6, p. 942-948.
- ¹⁰² FAYYAD J., DE GRAAF R., KESSLER R., et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, 2007, vol. 190, p. 402-409.
- ¹⁰³ Anonymous. *Pipeline Insight : ADHD. Shire driving diversity in ADHD*. A datamonitor report.
- ¹⁰⁴ SCHEFFLER RM., HINSHAW SP., MODREK S., LEVINE P. The global market for ADHD medications. *Health Aff*, 2007, vol. 26, no. 2, p. 450-457.
- ¹⁰⁵ SAFER DJ., ZITO JM., FINE EM. Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics*, 1996, vol. 98, no. 6, Pt. 1, p. 1084-1088.
- ¹⁰⁶ SCHEFFLER RM., HINSHAW SP., MODREK S., LEVINE P. The global market for ADHD medications. *Health Aff*, 2007, vol. 26, no. 2, p. 450-457.
- ¹⁰⁷ COOPER RA., GETZEN TE., LAUD P. Economic expansion is a major determinant of physician supply and utilization. *Health Serv Res*, 2003, vol. 38, no. 2, p. 675-696.
- ¹⁰⁸ HITIRIS T., POSNETT J. The Determinants and Effects of Health Expenditure in Developed Countries. *J Health Econ*, 1992, vol. 11, no. 2, p. 173-181.
- ¹⁰⁹ MATSUDA T., YOSHIKAWA T., SUZUKI M., et al. Novel benzodioxan derivative, 5-(3-[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl]amino]propoxy)-1,3-benzodioxoleHCl (MKC-242), with a highly potent and selective agonist activity at rat central serotonin1A receptors. *Jpn J Pharmacol*, 1995, vol. 69, no. 4, p. 357-366.
- ¹¹⁰ ABE M., TABATA R., SAITO K., MATSUDA T., BABA A., EGAWA M. Novel benzodioxan derivative, 5-[3-[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl] amino]propoxy]-1,3-benzodioxole HCl (MKC-242), with anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, vol. 278, no. 2, p. 898-905.
- ¹¹¹ KAPUR S., REMINGTON G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1996, vol. 153, no. 4, p. 466-476.
- ¹¹² GAINETDINOV RR., CARON MG. An animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Med Today*, 2000, vol. 6, no. 1, p. 43-44

- ¹¹³ GAINETDINOV RR., WETSEL WC., JONES SR., LEVIN ED., JABER M., CARON MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*, 1999, vol. 283, no. 5400, p. 397-401.
- ¹¹⁴ GAINETDINOV RR., CARON MG. An animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Med Today*, 2000, vol. 6, no. 1, p. 43-44.
- ¹¹⁵ TRINH JV., NEHRENBERG DL., JACOBSEN JP., CARON MG., WETSEL WC. Differential psychostimulant-induced activation of neural circuits in dopamine transporter knockout and wild type mice. *Neuroscience*, 2003, vol. 118, no. 2, p. 297-310.
- ¹¹⁶ GAINETDINOV RR., CARON MG. Genetics of Childhood Disorders: XXIV. ADHD, Part 8: Hyperdopaminergic Mice as an Animal Model of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001, vol. 40, no. 3, p. 380-382.
- ¹¹⁷ TRINH JV., NEHRENBERG DL., JACOBSEN JP., CARON MG., WETSEL WC. Differential psychostimulant-induced activation of neural circuits in dopamine transporter knockout and wild type mice. *Neuroscience*, 2003, vol. 118, no. 2, p. 297-310.
- ¹¹⁸ GAINETDINOV RR., CARON MG. Genetics of Childhood Disorders: XXIV. ADHD, Part 8: Hyperdopaminergic Mice as an Animal Model of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001, vol. 40, no. 3, p. 380-382.
- ¹¹⁹ TANAKA K., SHINTANI N., HASHIMOTO H., et al. Psychostimulant induced attenuation of hyperactivity and prepulse inhibition deficits in *Adcyap1*-deficient mice. *J Neurosci*, 2006, vol. 26, no. 19, p. 5091-5097.
- ¹²² MATSUDA T., YOSHIKAWA T., SUZUKI M., et al. Novel benzodioxan derivative, 5-(3-(((2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]propoxy)-1,3-benzodioxole)HCl (MKC-242), with a highly potent and selective agonist activity at rat central serotonin_{1A} receptors. *Jpn J Pharmacol*, 1995, vol. 69, no. 4, p. 357-366.
- ¹²³ MELLER E., GOLDSTEIN M., BOHMAKER K. Receptor reserve for 5-hydroxytryptamine_{1A}-mediated inhibition of serotonin synthesis: possible relationship to anxiolytic properties of 5-hydroxytryptamine_{1A} agonists. *Mol Pharmacol*, 1990, vol. 37, no. 2, p. 231-237.
- ¹²⁴ MATSUDA T., YOSHIKAWA T., SUZUKI M., et al. Novel benzodioxan derivative, 5-(3-(((2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]propoxy)-1,3-benzodioxole)HCl (MKC-242), with a highly potent and selective agonist activity at rat central serotonin_{1A} receptors. *Jpn J Pharmacol*, 1995, vol. 69, no. 4, p. 357-366.
- ¹²⁵ YOSHIKAWA T., MATSUDA T., TAKUMA M., et al. Neurochemical profile of a novel serotonin_{1A} receptor agonist, MKC-242. *Neurochem Res*, 1994, vol. 19, p. 904.
- ¹²⁶ MATSUDA T., YOSHIKAWA T., SUZUKI M., et al. Novel benzodioxan derivative, 5-(3-(((2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]propoxy)-1,3-benzodioxole)HCl (MKC-242), with a highly potent and selective agonist activity at rat central serotonin_{1A} receptors. *Jpn J Pharmacol*, 1995, vol. 69, no. 4, p. 357-366.

- ¹²⁷ MATSUDA T., YOSHIKAWA T., SUZUKI M., et al. Novel benzodioxan derivative, 5-(3-(((2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino)propoxy)-1,3-benzodioxoleHCl (MKC-242), with a highly potent and selective agonist activity at rat central serotonin1A receptors. *Jpn J Pharmacol*, 1995, vol. 69, no. 4, p. 357–366.
- ¹²⁸ MATSUDA T., YOSHIKAWA T., SUZUKI M., et al. Novel benzodioxan derivative, 5-(3-(((2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino)propoxy)-1,3-benzodioxoleHCl (MKC-242), with a highly potent and selective agonist activity at rat central serotonin1A receptors. *Jpn J Pharmacol*, 1995, vol. 69, no. 4, p. 357–366.
- ¹²⁹ ADIS R&D profile. MKC 242. *Drugs R&D Profile*, 1999, vol. 2, no. 1, p. 53-54.
- ¹³⁰ MATSUDA T., YOSHIKAWA T., SUZUKI M., et al. . *Jpn J Pharmacol*, 1995, vol. 69, no. 4, p. 357–366.
- ¹³¹ MATSUDA T., YOSHIKAWA T., SUZUKI M., et al. Novel benzodioxan derivative, 5-(3-(((2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino)propoxy)-1,3-benzodioxoleHCl (MKC-242), with a highly potent and selective agonist activity at rat central serotonin1A receptors. *Jpn J Pharmacol*, 1995, vol. 69, no. 4, p. 357–366.
- ¹³² TAYLOR DP. Serotonin agents in anxiety. *Ann N Y Acad Sci*, 1990, vol. 600, p. 545-556.
- ¹³³ LUCKI I., SINGH A., KREISS DS. Antidepressant-like behavioral effects of serotonin receptor agonists. *Neurosci Biobehav Rev*, 1994, vol. 18, no. 1, p. 85-95.
- ¹³⁴ ABE M., TABATA R., SAITO K., MATSUDA T., BABA A., EGAWA M. Novel benzodioxan derivative, 5-[3-(((2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl) amino)propoxy]-1,3-benzodioxole HCl (MKC-242), with anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, vol. 278, no. 2, p. 898–905.
- ¹³⁵ SAKAUE M., AGO Y., SOWA C., KOYAMA Y., BABA A., MATSUDA T. The 5-HT1A receptor agonist MKC-242 increases the exploratory activity of mice in the elevated plus-maze. *Eur J Pharmacol*, 2003, vol. 458, no. 1-2, p. 141-144.
- ¹³⁷ SAKAUE M., AGO Y., SOWA C., KOYAMA Y., BABA A., MATSUDA T. The 5-HT1A receptor agonist MKC-242 increases the exploratory activity of mice in the elevated plus-maze. *Eur J Pharmacol*, 2003, vol. 458, no. 1-2, p. 141-144.
- ¹³⁸ SAKAUE M., AGO Y., SOWA C., KOYAMA Y., BABA A., MATSUDA T. The 5-HT1A receptor agonist MKC-242 increases the exploratory activity of mice in the elevated plus-maze. *Eur J Pharmacol*, 2003, vol. 458, no. 1-2, p. 141-144.¹³⁹ ABE M., TABATA R., SAITO K., MATSUDA T., BABA A., EGAWA M. Novel benzodioxan derivative, 5-[3-(((2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl) amino)propoxy]-1,3-benzodioxole HCl (MKC-242), with anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, vol. 278, no. 2, p. 898–905.
- ¹⁴⁰ ABE M., TABATA R., SAITO K., MATSUDA T., BABA A., EGAWA M. Novel benzodioxan derivative, 5-[3-(((2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl) amino)propoxy]-1,3-benzodioxole HCl (MKC-242), with anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, vol. 278, no. 2, p. 898–905.

- ¹⁴¹ ABE M., TABATA R., SAITO K., MATSUDA T., BABA A., EGAWA M. Novel benzodioxan derivative, 5-[3-[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl] amino]propoxy]-1,3-benzodioxole HCl (MKC-242), with anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, vol. 278, no. 2, p. 898-905.
- ¹⁴² MATSUDA T., SOMBOONTHUM P., SUZUKI M., ASANO S., BABA A. Antidepressant-like effect by postsynaptic 5-HT_{1A} receptor activation in mice. *Eur J Pharmacol*, 1995, vol. 280, no. 2, p. 235-238.
- ¹⁴³ MATSUDA T., SOMBOONTHUM P., SUZUKI M., ASANO S., BABA A. Antidepressant-like effect by postsynaptic 5-HT_{1A} receptor activation in mice. *Eur J Pharmacol*, 1995, vol. 280, no. 2, p. 235-238.
- ¹⁴⁴ MATSUDA T., SOMBOONTHUM P., SUZUKI M., ASANO S., BABA A. Antidepressant-like effect by postsynaptic 5-HT_{1A} receptor activation in mice. *Eur J Pharmacol*, 1995, vol. 280, no. 2, p. 235-238.
- ¹⁴⁶ MIYATA K., KAMATO T., NISHIDA A., et al. Role of the serotonin₃ receptor in stress-induced defecation. *Pharmacol Exp Ther*, 1992, vol. 261, no. 1, p. 297-303.
- ¹⁴⁷ TSUCHIDA R., KUBO M., KURODA M., et al. An antihyperkinetic action by the serotonin 1A-receptor agonist osetozotan co-administered with psychostimulants or the non-stimulant atomoxetine in mice. *J Pharmacol Sci*, 2009, vol. 109, no. 3, p. 396-402.
- ¹⁴⁸ PLISZKA SR., LIOTTI M., WOLDORFF MG. Inhibitory control in children with attention-deficit / hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biol Psychiatry*, 2000, vol. 48, no. 3, p. 238-46.
- ¹⁴⁹ WILSON MC. Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesis and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000, vol. 24, no 1, p. 51-57.
- ¹⁵⁰ HESS EJ., JINNAH HA., KOZAK CA., WILSON MC. Spontaneous locomotor hyperactivity in a mouse mutant with a deletion including the Snap gene on chromosome 2. *J Neurosci*, 1992, vol. 12, no. 7, p. 2865-2874.
- ¹⁵¹ HESS EJ., COLLINS KA., WILSON MC. Mouse model of hyperkinesis implicates SNAP-25 in behavioral regulation. *J Neurosci*, 1996, vol. 16, no. 9, p. 3104-3111.
- ¹⁵² HEYSER CJ., WILSON MC., GOLD LH. Coloboma hyperactive mutant exhibits delayed neurobehavioral developmental milestones. *Brain Res Dev Brain Res*, 1995, vol. 89, no. 2, p. 264-269.
- ¹⁵³ STEFFENSEN SC., WILSON MC., HENRIKSEN SJ. Coloboma contiguous gene deletion encompassing Snap alters hippocampal plasticity. *Synapse*, 1996, vol. 22, no. 3, p. 281-289.
- ¹⁵⁴ HESS EJ., COLLINS KA., COPELAND NG., JENKINS NA., WILSON MC. Deletion map of the coloboma (Cm) locus on mouse chromosome 2. *Genomics*, 1994, vol. 21, no. 1, p. 257-261.
- ¹⁵⁵ RABER J., MEHTA PP., KREIFELDT M., et al. Coloboma hyperactive mutant mice exhibit regional and transmitter-specific deficits in neurotransmission. *J Neurochem*, 1997, vol. 68, no. 1, p. 176-186.
- ¹⁵⁶ SAGVOLDEN T., AASE H., ZEINER P., BERGER D. Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 1998, vol. 94, no. 1, p. 61-71.

¹⁶¹ AGO Y., NAKAMURA S., HAYASHI A., ITOH S., BABA A., MATSUDA T. Effects of osemozotan, ritanserin and azasetron on cocaine-induced behavioral sensitization in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 2006, vol. 85, no. 1, p. 198-205.

¹⁶³ EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES AND HEALTHCARE (EDQM). *Pharmacopée Européenne 6th Edition*. Brussels : Council of Europe Publishing, 2007. ISBN 978-9-28716-053-9

¹⁶⁴ ADIS R&D profile. MKC 242. *Drugs R&D Profile*, 1999, vol. 2, no. 1, p. 53-54.

¹⁶⁵ BARTHE L. Etude des mécanismes d'absorption gastro-intestinale des médicaments : effets de la taille des molécules et/ou du métabolisme intestinal. 197 p. Thèse de doctorat, Université de Toulouse 3, 1999.

¹⁶⁷ ADIS R&D profile. MKC 242. *Drugs R&D Profile*, 1999, vol. 2, no. 1, p. 53-54.

TEXTES OFFICIELS

¹⁶ PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL. Règlement n°1333/2008/CE du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires. Journal Officiel du 31 décembre 2008.

²⁵ NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH, NICE, NHS. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) : The NICE guideline on diagnosis and management of ADHD children, young people and adults. CG 72. 09 March 2009 (en ligne). Consulté le 5 février 2010. Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG72FullGuideline.pdf>

¹²¹ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). Topic E6 (R1) : Guideline for Good Clinical Practice. Step 5. CPMP/ICH/135/95. July 2002.

¹⁵⁸ EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline on the non-clinical investigation of the dependence potential of medicinal products (EMEA/CHMP/SWP/94227/2004). March 2006.

¹⁵⁹ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER). Guidance for Industry. Assessment of abuse potential of drugs. Draft Guidance. January 2010.

¹⁶⁰ HEALTH CANADA / SANTE CANADA (HCSC). Guidance Document on Clinical Assessment of Abuse Liability for Drugs with CNS Activity. May 2007.

¹⁶² EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA), SAFETY WORKING PARTY (SWP). 3BS11a. Guideline on pharmacokinetics and metabolic studies in the safety evaluation of new medicinal products in animals. October 1983.

¹⁶⁶ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). Topic S3B. Note for Guidance on Pharmacokinetics : Repeated Dose Tissue Distribution Studies. Step 5 (CPMP/ICH/385/95). June 1995.

¹⁶⁸ EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA), SAFETY WORKING PARTY (SWP). 3BS1a. Guideline on single dose toxicity. February 1987.

¹⁶⁹ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER). Guidance for industry : Single dose acute toxicity testing for pharmaceuticals. August 1996.

¹⁷⁰ EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA), COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). Guideline on repeated dose toxicity. Draft. EMEA/CHMP/SWP/488313/2007. February 2008.

¹⁷¹ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). Topic M3(R2) : Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. Step 4 (CPMP/ICH/286/95). June 2009.

¹⁷² INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). Topic S7A : Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. CPMP/ICH/539/00. June 2001.

¹⁷³ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). Topic E11. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Step 5 (CPMP/ICH/2711/99). January 2001.

¹⁷⁷ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER). Guidance for industry : Photosafety. May 2003.

¹⁷⁸ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). Topic E6(R1). Note for Guidance on Good Clinical Practice. Step 5. (CPMP/ICH/135/95). July 2002.

¹⁷⁹ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). Topic Q7. Note for Guidance on Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients. Step 5 (CPMP/ICH/4106/00). November 2000.

¹⁸⁰ INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). Topic E5. Note for Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. Step 5 (CPMP/ICH/289/95). September 1998.

RESSOURCES EN LIGNE

¹ WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th edition [en ligne]. Organisation Mondiale de la Santé. [réf. du 3 janvier 2010]. Disponible sur internet : <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

¹⁸ Anonymous. Diet and attention deficit hyperactivity disorder. [en ligne]. Harvard Mental Health Letter. June 2009. [réf. du 27 décembre 2009]. Disponible sur internet : http://www.health.harvard.edu/newsletters/harvard_mental_health_letter/2009/june/diet-and-attention-deficit-hyperactivity-disorder

²⁴ FINKELSTEIN M., WAMSLEY M., MIRANDA D. What Keeps Children in Foster Care from Succeeding in School. [en ligne]. Vera Institute of Justice. [réf. du 23 décembre 2009]. Disponible sur internet : <http://www.vera.org/download?file=255/School%2Bsuccess.pdf>

³⁸ NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). [en ligne]. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health. [réf.

du 11 décembre 2009]. Disponible sur internet :

<http://www.nimh.nih.gov/health/publications/attention-deficit-hyperactivity-disorder/complete-index.shtml>

⁴³ LAPORTE P. TDAH et comorbidités. [en ligne]. TDAH France. [réf. du 31 mai 2010]. Disponible sur internet : <http://www.tdah-france.fr/TDAH-et-comorbidites.html>

⁴⁷ CADDRA. TDAH Canadian ADHD Practice Guideline. [en ligne]. Canadian ADHD Ressource Alliance. 2008. [réf. du 2 février 2010]. Disponible sur internet : http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/fr_caddraGuidelinesChapter02.pdf

⁵⁶ CBIP. Prise en charge de l'ADHD. [en ligne]. Fiche de Transparence du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Juillet 2008. [réf. du 3 juin 2010]. Disponible sur internet : http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_ADHD.pdf

⁵⁷ EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). EMEA 2010 Priorities for Drug Safety Research. Long-term effects in children and in young adults of methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [en ligne]. Doc. Ref. EMEA/493726/2009. [réf. du 3 juin 2010]. Disponible sur internet : <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phv/49372609en.pdf>

⁵⁸ SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. [en ligne] October 2009. [réf. du 17 juin 2010]. Disponible sur internet : <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign112.pdf>

⁶¹ NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: pharmacological and psychological interventions in children, young people and adults. [en ligne]. Appraisal Consultation Document 2005. Based on: KING S., RIEMSMA R., DRUMMOND M. A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of methylphenidate hydrochloride, dexamfetamine sulphate and atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents, December 2004. [réf. du 17 février 2010] disponible sur internet : <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&r=true&o=11632>

⁶⁶ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Information for Healthcare Professionals: Adderall and Adderall XR (amphetamine). [en ligne]. Postmarket drug safety information. Drug safety information for healthcare professionals. Février 2005. [réf. du 3 mars 2010]. Disponible sur internet : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm084006.htm>

⁷⁴ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). FDA Issues Public Health Advisory on Strattera (Atomoxetine) for Attention Deficit Disorder. [en ligne]. FDA news release. [réf. du 3 mars 2010]. Disponible sur internet : <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2005/ucm108493.htm>

⁹⁵ FISCHER ER., HEINER J., KALVERDIJK LJ., PRINS PJM., SWAAB-BARNEVELD JT. Multidisciplinaire richtlijn ADHD. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen. [en ligne] Centraal BegeleidingsOrgaan. 2005. [réf. du 5 mars 2010]. Disponible sur internet : http://www.cbo.nl/Downloads/295/rl_adhd_2006.pdf

⁹⁷ NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Clinicaltrials.gov. [en ligne]. [réf. du 2 février 2010]. Disponible sur internet : <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ADHD>

¹²⁰ OMS. Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI). [en ligne]. WHO Drug Information, 2002, vol. 16, no. 2. [réf. du 2 juin 2010]. Disponible sur internet : http://whqlibdoc.who.int/druginfo/16_2_2002_INN87.pdf

¹³⁶ MEDICINOVA. Diseases and Products. MN-305 (Anxiety Disorders). [en ligne]. [réf. du 4 juin 2010]. Disponible sur internet : http://www.medicinova.com/html/research_anxiety.html

¹⁴⁵ ABE M., SAITO KI. Médicament for treatment of irritable bowel syndrome. Brevet no 6596759. [en ligne]. 22 juillet 2003. Disponible sur internet : <http://www.patentstorm.us/patents/6596759/description.html>

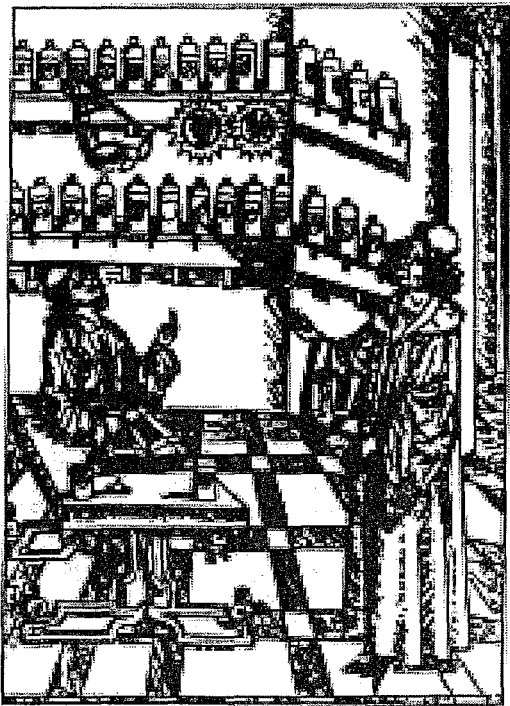
¹⁵⁷ BRUNNER D., GOODMAN D. Treatment for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Brevet EP2036547. [en ligne]. 18 mars 2009. [réf. du 28 mai 2010]. Disponible sur internet : <http://www.freepatentsonline.com/EP2036547A2.html>

¹⁷⁴ MEDICINOVA. Diseases and Products. MN-305 (Anxiety Disorders). [en ligne]. [réf. du 4 juin 2010]. Disponible sur internet : http://www.medicinova.com/html/research_anxiety.html

¹⁷⁵ MEDICINOVA. Diseases and Products. MN-305 (Anxiety Disorders). [en ligne]. [réf. du 4 juin 2010]. Disponible sur internet : http://www.medicinova.com/html/research_anxiety.html

¹⁷⁶ MEDICINOVA. Diseases and Products. MN-305 (Anxiety Disorders). [en ligne]. [réf. du 4 juin 2010]. Disponible sur internet : http://www.medicinova.com/html/research_anxiety.html





Serment

des

Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

