ARTICLE ACCRÉDITÉ

Quelle place pour l'atomoxétine dans le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité : revue systématique de la littérature

What role for atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of the literature

GHAYAD T.[1] POINT C.[2] et HEIN M.[2,3]

[1]Faculté de Médecine, Université libre de Bruxelles (ULB)

[2]Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil, CHU Brugmann, ULB

[3]Laboratoire de Psychologie Médicale et Addictologie (ULB312), CHU Brugmann, ULB

RÉSUMÉ

Introduction : Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un important problème de santé publique tant pour les populations pédiatriques que pour les adultes. Bien que le traitement médicamenteux repose actuellement principalement sur les médications stimulantes, des alternatives non stimulantes ont été développées au cours de ces dernières années. Parmi ces traitements non stimulants, l'atomoxétine est de retour sur le marché belge après une indisponibilité pour arrêt de commercialisation.

Méthode : Une revue de la littérature a été réalisée sur PubMed-Medline afin d'identifier les articles de méta-analyse comparant l'atomoxétine au placebo ou à d'autres traitements du TDAH.

Résultats : 3 articles de méta-analyses publiés entre le 01/01/2019 et le 30/03/2025 ont été identifiés. Ces articles ont démontré une supériorité de l'atomoxétine par rapport au placebo pour le traitement du TDAH. Cependant, l'atomoxétine était associée à un arrêt plus fréquent du traitement pour effets secondaires que le placebo.

Conclusion : Bien que l'atomoxétine semble être plus efficace que le placebo, elle n'est actuellement pas recommandée en première intention dans le traitement du TDAH. En effet, les données disponibles semblent indiquer que comparée aux traitements stimulants, l'atomoxétine présenterait une efficacité moindre sur les symptômes du TDAH et aurait un profil de sécurité moins favorable. Cependant, vu que l'atomoxétine pourrait avoir un intérêt chez les patients TDAH avec trouble de l'usage de substances comorbide ou avec des contre-indications aux traitements stimulants, la réalisation d'études complémentaires semble être indispensable pour mieux définir la place de cette molécule dans les algorithmes thérapeutiques du TDAH.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 590-594

Doi : 10.30637/2025.25-030

Mots-clés : atomoxétine, TDAH, traitement.

ABSTRACT

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a major public health problem for both pediatric and adult populations. Although drug treatment currently relies mainly on stimulant medications, non-stimulant alternatives have been developed in recent years. Among these non-stimulant treatments, atomoxetine is back on the Belgian market after being unavailable due to marketing discontinuation.

Method: A literature review was conducted on PubMed-Medline to identify meta-analytic articles comparing atomoxetine with placebo or other ADHD treatments.

Results: 3 meta-analyses published between 01/01/2019 and 03/30/2025 were identified. These articles demonstrated superiority of atomoxetine over placebo for the treatment of ADHD. However, atomoxetine was associated with more frequent discontinuation of treatment due to side effects than placebo.

Conclusion: Although atomoxetine appears to be more effective than placebo, it is not currently recommended as a first-line treatment for ADHD. Indeed, the available data seem to indicate that compared to stimulant treatments, atomoxetine would have less efficacy on ADHD symptoms and would have a less favorable safety profile. However, given that atomoxetine may be of interest in ADHD patients with comorbid substance use disorder or with contraindications to stimulant treatments, further studies are essential to better define the place of this molecule in ADHD therapeutic algorithms.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 590-594

Doi : 10.30637/2025.25-030

Keywords : atomoxetine, ADHD, treatment.

INTRODUCTION

Epidémiologie

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité interférant avec le fonctionnement ou le développement[1]. Bien qu'il s'agisse d'une pathologie survenant pendant l'enfance, le TDAH ne se limite pourtant pas uniquement à cette période de la vie avec une persistance potentielle chez l'adolescent et l'adulte, ce qui justifie une prise en charge thérapeutique adaptée de cette pathologie psychiatrique[1]. Sur le plan épidémiologique, le TDAH est un important problème de santé publique puisque sa prévalence dans la population générale est estimée à 7,6 % chez les enfants âgés de 3 à 12 ans, à 5,6 % chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans et à 2,6 % chez les adultes âgés de plus de 18 ans[2,3].

Traitements médicamenteux du TDAH

Sur le plan pharmacologique, les traitements du TDAH se divisent entre :

1. Les traitements stimulants qui incluent le méthylphénidate et les amphétamines ;
2. Les traitements non stimulants qui incluent principalement des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (comme l'atomoxétine) et des alpha-2 agonistes (comme la clonidine)[4].

Le cas particulier de l'atomoxétine dans le traitement du TDAH

L'atomoxétine est un inhibiteur sélectif du recaptage de la noradrénaline et est employé principalement dans la prise en charge du TDAH[5]. Cette molécule est reprise comme alternative au méthylphénidate dans différentes recommandations internationales telles que celles du *National Institute for Health and Care Excellence* et de la *Haute Autorité de Santé*[6]. En Belgique, le Conseil supérieur de la Santé propose l'atomoxétine en troisième choix chez l'enfant de plus de six ans, notamment si le traitement par stimulants est inefficace ou mal toléré. Chez l'adulte, l'atomoxétine est considérée comme un traitement de deuxième choix, après les traitements stimulants[7].

Le temps de demi-vie de l'atomoxétine est relativement long (environ 24 h). Les posologies anglo-saxonnes proposées sont de 1,9 mg/kg/jour (0,4-3,2 mg/kg/jour). Les doses recommandées par le Centre belge d'Information pharmacothérapeutique dans le Folia de janvier 2025 sont une dose initiale de 0,5 mg/kg/jour à augmenter éventuellement jusqu'à un maximum de 1,2 mg/kg/jour en 1 à 2 prises pour les sujets de moins de 70 kg, et pour les sujets de plus de 70 kg une dose initiale de 40 mg par jour, à augmenter éventuellement après 1 semaine jusqu'à 80 mg par jour chez l'enfant comme dose maximale, alors que chez l'adulte une dose maximale de 100 mg par jour en une à deux prises par jour est proposée[8].

Bien que le mécanisme d'action de l'atomoxétine lui confère des propriétés antidépressives en agissant sur une recapture sélective de la norépinephrine au niveau du cortex préfrontal, elle n'est pourtant pas indiquée dans la prise en charge des troubles dépressifs. Par ailleurs, puisque cette molécule agit peu au niveau de noyau *accumbens*, elle se caractérise par un risque moindre de mésusage par rapport à d'autres traitements du TDAH. De plus, vu qu'elle n'augmente pas les concentrations de dopamine au niveau du striatum, l'atomoxétine n'induit pas de tic et n'augmente pas d'éventuelles dyspraxies préexistantes[9].

Après un arrêt de commercialisation en octobre 2023, l'atomoxétine est de retour sur le marché belge depuis septembre 2024, ce qui est l'occasion de refaire le point sur l'état des connaissances concernant ce traitement du TDAH.

MÉTHODOLOGIE

Une revue systématique des articles de méta-analyse disponibles dans la littérature a été effectuée dans PubMed-Medline entre le 01/03/2025 et 30/03/2025 en utilisant l'équation de recherche : «Attention Deficit Disorder with Hyperactivity»[Mesh] AND «Atomoxetine Hydrochloride»[Mesh] AND «Meta-Analysis» [Publication Type].

Après utilisation de cette séquence de mots clés, 52 articles de méta-analyse ont été identifiés et évalués par deux lecteurs selon les critères d'inclusion suivants :

- Tout article de méta-analyse publié entre le 01/01/2019 et le 30/03/2025 comparant l'efficacité de l'atomoxétine au placebo ou à d'autres traitements chez les enfants ou chez les adultes avec TDAH ;
- Tout article de méta-analyse disponible en version complète et écrit en anglais ou en français.

Après évaluation selon ces critères d'inclusion, trois articles de méta-analyse ont été retenus dans le cadre de cette revue systématique de la littérature après exclusion de 38 articles de méta-analyse publiés avant le 01/01/2019 et 11 articles de méta-analyse n'investiguant pas la question posée :

- Deux articles de méta-analyse comparent différents traitements dont l'atomoxétine au placebo chez des adultes avec TDAH ;
- Un article de méta-analyse compare l'atomoxétine au placebo chez des enfants avec TDAH avec une évaluation d'un potentiel effet dose-dépendant.

RÉSULTATS

Les principaux résultats de ces trois articles de méta-analyses comparant l'efficacité de l'atomoxétine au placebo semblent démontrer une supériorité de cette molécule pour le traitement du TDAH chez l'enfant et l'adulte (tableau) :

Tableau

Principaux résultats des trois articles de méta-analyses comparant l'efficacité de l'atomoxétine au placebo.

Études	Objectifs	N études	Critères d'inclusion	Comparaison	Résultats principaux	Limitations
Eliott et *al.* (2020)	**Objectif primaire :** Réponse clinique **Objectifs secondaires :** Qualité de vie, fonctions exécutives, « *driving behaviour* », arrêt dû à des effets secondaires, incompliance thérapeutique, effets secondaires majeurs, hospitalisations, effets secondaires cardiovasculaires et passages aux urgences	81 (20 sur ATX, n=12423)	Etudes contrôlées randomisées en anglais chez les adultes (> 18 ans) avec TDAH	Methylphenidate, atomoxetine, dexamfetamine, lisdexamfetamine, guanfacine, bupropion, mixed amphetamine salts et modafinil entre eux ou versus placebo ou comparaison de la même molécule à des doses différentes	Amélioration réponse clinique selon patient et clinicien par rapport au placebo L'atomoxétine est associée à une meilleure réponse clinique selon patient et une meilleure qualité de vie par rapport autres traitements L'atomoxétine est associée à un arrêt plus fréquent de la prise pour effets secondaires que le placebo.	La proportion de participants ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables était nettement plus élevée chez les participants ayant reçu une pharmacothérapie. Peu d'études contrôlées randomisées ont fait état de la survenue d'événements indésirables sur une longue durée de traitement
Radonjić et *al.* (2023)	Efficacité, tolérabilité et acceptabilité de l'atomoxétine, la guanfacine, la clonidine ainsi qu'un focus sur la viloxazine ER	19 (16 sur ATX, n=4103)	Etudes contrôlées randomisées en double aveugle avec un bras placebo, durée > ou = 1 semaine sur des adultes avec TDAH	Atomoxétine, guanfacine et clonidine versus placebo Focus sur la viloxazine ER	L'atomoxétine est associée à une diminution significative des symptômes du TDAH plus importante que le placebo L'atomoxétine est moins tolérée et moins accepté que le placebo	Pas de données sur une éventuelle variabilité dose-dépendante
Terao et *al.* (2024)	Estimer la relation dose-dépendante de l'atomoxétine sur le TDAH chez l'enfant	12 (n=2250)	Etudes contrôlées randomisées en double aveugle avec un bras placebo	Atomoxétine versus placebo	La courbe dose-réponse présente une tendance à la hausse jusqu'à 1,4 mg/kg et présente un plateau au-delà Des différences significatives par rapport au placebo ont été observées à une dose ≥ 0,5 mg/kg	Pas d'analyse effectuée en fonction du poids corporel Pas de données suffisantes permettant d'effectuer des sous-analyses de facteurs confondants (nombre de doses par jour, heure de prélèvement, génotype CYP2D6 ou traitements concomitants) Pas de données permettant d'effectuer une méta-analyse sur les effets secondaires en fonction de la dose

- La méta-analyse d'Eliott et *al.* (2020) : Nombre total d'études = 81, nombre d'études incluant l'atomoxétine = 20, nombre total de participants = 12.423, différence moyenne standardisée de -3,7 (intervalle de confiance 95 % [-6,7 à -0,9]) sur les échelles de sévérité du TDAH entre l'atomoxétine et le placebo après 12 semaines de traitement.

  L'atomoxétine présente une meilleure réponse clinique rapportée par les patients et une meilleure amélioration de la qualité de vie. L'atomoxétine est associée à un arrêt plus fréquent de la prise pour effets secondaires que le placebo[10] ;
- La méta-analyse de Radonjić et *al.* (2023) : Nombre total d'études = 19, nombre d'études incluant l'atomoxétine = 16, nombre total de participants = 4.103.

  L'atomoxétine est associée à une diminution significative des symptômes du TDAH plus importante que le placebo (g = -0,4807, ES= 0,0763, intervalle de confiance 95 % [-0,6362 à -0,3251], t = -6,3032, p ‹ 0,0001) mais elle est moins tolérée (*pooled odds ratio* = 1,43, intervalle de confiance 95 % [1,25 à 1,64], p ‹ 0,0001) et moins accepté que le placebo (*pooled odds ratio* = 2,70, intervalle de confiance 95 % [1,87 à 3,90], p ‹ 0,0001)[11] ;
- La méta-analyse de Terao et *al.* (2024) : Nombre total d'études = 12, nombre total de participants = 2.250. Des différences significatives par rapport au placebo ont été observées sur les symptômes du TDAH à partir d'une dose ≥ 0,5 mg/kg avec une efficacité croissante jusqu'à l'apparition d'un effet plateau à partir de 1,4 mg/kg[12].

DISCUSSION

Bien que l'atomoxétine ait démontré une efficacité supérieure au placebo sur les symptômes de TDAH, cette molécule n'est actuellement pas recommandée en première intention pour le traitement des populations pédiatriques et adultes. En effet, les données disponibles dans la littérature semblent indiquer que comparée aux traitements stimulants, l'atomoxétine présente une efficacité moindre sur les symptômes du TDAH et a un profil de sécurité moins favorable. De plus, contrairement aux traitements stimulants qui ont une action immédiate, l'action complète de l'atomoxétine sur les symptômes du TDAH ne s'observe qu'après plusieurs semaines de traitement. Dans ce contexte, l'utilisation de l'atomoxétine est généralement indiquée en cas d'absence de réponse ou d'intolérance majeure aux traitements stimulants[13,14].

Néanmoins, malgré ses potentielles limitations, l'atomoxétine peut être envisagée comme une alternative de première intention aux traitements stimulants chez certains patients TDAH. En cas d'antécédents de tics induits par des traitements stimulants, une utilisation plus rapide de l'atomoxétine peut être une option intéressante pour soulager les patients TDAH de leurs symptômes. De plus, vu que l'atomoxétine est associée à un faible risque de mésusage contrairement aux traitements stimulants, cette molécule peut présenter un réel intérêt pour le traitement des patients TDAH à risque ou avec des troubles de l'usage de substances. Enfin, que l'atomoxétine soit utilisée en première intention ou après les traitements stimulants, il est important de surveiller tout au long de son utilisation l'apparition potentielle de ses effets secondaires les plus problématiques : pensées suicidaires pour les populations pédiatriques, signes d'atteintes hépatiques (ictère/urines foncées) et altérations du système cardiovasculaire (augmentation de la tension artérielle et/ou du rythme cardiaque)[13,14].

Concernant les perspectives, il semble indispensable de poursuivre les études comparant l'atomoxétine aux autres traitements du TDAH afin de pouvoir mieux définir sa place dans les algorithmes de traitement. Actuellement, les méta-analyses disponibles dans la littérature comparant l'efficacité atomoxétine aux autres traitements sur la réduction des symptômes du TDAH ont été publiées avant 2019, ce qui peut limiter leur interprétation puisque qu'ils ne prennent pas en compte les résultats des études les plus récentes[15,16]. Enfin, il est important de signaler que toute prescription de traitement médicamenteux pour le TDAH doit toujours s'intégrer dans une prise en charge globale des patients avec la mise en place combinée de mesures non pharmacologiques (psychoéducation, thérapie cognitivo-comportementale et adaptation de l'environnement de vie)[17].

CONCLUSION

L'atomoxétine est une molécule employée depuis plusieurs années dans la prise en charge du TDAH et semble être pour le moment une molécule intéressante à considérer lorsque l'instauration d'un traitement médicamenteux doit tenir compte de certaines contraintes telles qu'un ou plusieurs troubles de l'usage de substances comorbides ou une contre-indication aux traitements stimulants.

Conflits d'intérêt : néant

SCANNEZ ce QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 0,5 point d'accréditation

BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: 2013.
2. Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, et *al*. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Ital J Pediatr. 2023;49(1):48.
3. Song P, Zha M, Yang Q, Zhang Y, Li X, Rudan I. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2021;11:04009.
4. May T, Birch E, Chaves K, Cranswick N, Culnane E, Delaney J, et *al*. The Australian evidence-based clinical practice guideline for attention deficit hyperactivity disorder. Aust N Z J Psychiatry. 2023;57(8):1101-16.
5. Walker DJ, Mason O, Clemow DB, Day KA. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Postgraduate Medicine. 2015;127(7):686-701.
6. Haute Autorité de Santé. Trouble du neurodéveloppement/TDAH : Diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
7. Avis du Conseil supérieur de la Santé n°9547. Prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse du TDA/H. (consulté le 25/04/2025) https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20210308_css-9547_tdah_vweb_0.pdf
8. Centre belge d'Information pharmacothérapeutique. (consulté le 25/04/2025) https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8326&view=pvt&vmp_group=2394
9. Fu D, Wu DD, Guo HL, Hu YH, Xia Y, Ji X, et *al*. The Mechanism, Clinical Efficacy, Safety, and Dosage Regimen of Atomoxetine for ADHD Therapy in Children: A Narrative Review. Front Psychiatry. 2022;12:780921.
10. Elliott J, Johnston A, Husereau D, Kelly SE, Eagles C, Charach A, et *al*. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2020;15(10):e0240584.
11. Radonjić NV, Bellato A, Khoury NM, Cortese S, Faraone SV. Nonstimulant Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults: Systematic Review and Meta-analysis. CNS Drugs. 2023;37(5):381-97.
12. Terao I, Kodama W, Tsuda H. The Dose-Response Relationship of Atomoxetine for the Treatment of Children With ADHD: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trials. J Atten Disord. 2024;28(4):431-8.
13. BMJ Best Practice. Attention deficit hyperactivity disorder in children. (consulté le 25/04/2025) https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/management-approach
14. BMJ Best Practice. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. (consulté le 25/04/2025) https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/814/management-approach
15. Liu Q, Zhang H, Fang Q, Qin L. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. J Clin Exp Neuropsychol. 2017;39(9):854-65.
16. Li Y, Gao J, He S, Zhang Y, Wang Q. An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments. Mol Neurobiol. 2017;54(9):6655-69.
17. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet. 2020;395(10222):450-62.

Travail reçu le 28 avril 2025 ; accepté dans sa version définitive le 30 avril 2025.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M. HEIN
CHU Brugmann – Service de Psychiatrie
Place A. Van Gehuchten, 4 - 1020 Bruxelles
E-mail : matthieu.hein@ulb.be