

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge de l'ADHD, suivies par la Fiche de transparence de décembre 2010.

ADHD

Date de recherche: jusqu'au 15 septembre 2015

Epidémiologie

La maladie de l'ADHD est-elle comparable chez l'enfant et chez l'adulte¹? Dans une étude de cohorte, d'une durée de 40 ans, menée en Nouvelle-Zélande auprès de 1.037 personnes, 95% des participants chez qui le diagnostic d'ADHD a été posé durant l'enfance ne répondaient plus aux critères diagnostiques de l'ADHD à l'âge adulte. Inversement, à peine 10% des adultes chez qui le diagnostic d'ADHD adulte a été posé, avaient des antécédents d'ADHD durant l'enfance. Le diagnostic d'ADHD adulte a été posé aussi fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Ces observations étonnantes devraient faire l'objet d'études plus poussées permettant d'améliorer notre compréhension de l'étiologie et de la prise en charge de l'ADHD à l'âge adulte^{1, 2}.

- a. Cette étude néo-zélandaise de cohorte, prospective, longitudinale, a suivi 1.037 personnes depuis la naissance jusqu'à l'âge de 38 ans. La prévalence de l'ADHD au cours de l'enfance était de 6% (61 enfants dont 79% de garçons) ; la prévalence à l'âge adulte était de 3% (61% d'hommes). Contrairement aux attentes, il n'y avait guère de chevauchement : à peine 5% des sujets avec l'ADHD dans l'enfance correspondaient encore au diagnostic à l'âge adulte (3 des 61 enfants avec l'ADHD). Inversement, 90% des adultes avec l'ADHD n'avaient pas d'antécédents d'ADHD au cours de l'enfance. Les adultes avec l'ADHD ne présentaient pas d'anomalies aux tests neurocognitifs comme enfant ni comme adulte, ce qui était par contre le cas chez les enfants avec l'ADHD. 48% des adultes avec l'ADHD présentaient une dépendance de substances, 70% avaient contacté un professionnel de la santé pour des problèmes de santé mentale entre l'âge de 21 et 28 ans. Au cours de la même période de la vie, 48% prenaient des médicaments pour des problèmes psychiques (anxiété, dépression,...)¹.

Une étude de cohorte nationale danoise, effectuée chez des sujets de 32 ans, constate que l'ADHD est associé à une mortalité accrue (RR = 2,07). La mortalité est la plus importante lorsque le diagnostic est posé à l'âge adulte et lorsque l'ADHD est associé à un trouble comportemental oppositionnel-rebelle, à un trouble comportemental ou à l'abus de substances. Les principales causes de décès sont les accidents.

Les limitations de cette étude sont la non-inclusion de patients suivis en cabinets privés, la non-correction pour toute comorbidité psychiatrique et un sous-diagnostic possible des affections associées à l'ADHD.

Une étude observationnelle ne permet pas de prouver un lien causal³⁻⁵.

Traitement non-médicamenteux

Chez des enfants avec l'ADHD et des troubles du sommeil, une **intervention comportementale de courte durée**, ciblée sur les troubles du sommeil, a donné après trois mois un effet limité à modéré sur les symptômes de l'ADHD (critère de jugement primaire), sur le sommeil, sur le fonctionnement au quotidien et sur la qualité de vie de l'enfant^a. L'effet reste présent après 6 mois. Le fait que les parents étaient au courant de l'intervention peut

avoir biaisé les résultats, tout comme la possibilité que la participation à l'étude était l'apanage de familles motivées⁶.

- a. 224 enfants (de 5 à 12 ans) avec l'ADHD et des troubles du sommeil modérés à sévères ont été randomisés entre une intervention comportementale et les soins habituels. La plupart des enfants (88%) prenaient une médication pour l'ADHD. L'intervention consistait en deux consultations (avec notamment une éducation au sommeil et l'établissement d'un plan de gestion comportementale du sommeil individuel pour l'enfant) et un suivi téléphonique unique, le tout avec 2 semaines d'intervalle. La sévérité des symptômes de l'ADHD était le critère de jugement primaire de l'étude. Après 3 mois et après 6 mois, les symptômes étaient plus fortement réduits dans le groupe sous intervention que dans le groupe témoin, selon le jugement des parents (*parent ADHD rating scale 'adjusted mean difference'* après 3 mois = -2,9 ; IC à 95% de -5,5 à -0,3 ; ampleur de l'effet (effect size) ES = -0,3 ; *adjusted mean difference* après 6 mois -3,7 ; IC à 95% de -6,1 à -1,2 ; ES = -0,4), mais pas selon le jugement de l'enseignant. Selon leurs parents, les enfants du groupe d'intervention avaient un risque réduit de troubles du sommeil par rapport aux enfants du groupe témoin après 3 mois (30% versus 56% ; *adjusted OR* = 0,30 ; IC à 95% de 0,16 à 0,59). Après 6 mois, la différence entre les deux groupes était à la limite de la signification (34% versus 46% ; *adjusted OR* = 0,58 ; IC à 95% de 0,32 à 1,0). Le score total des troubles du sommeil sur le *Child sleep habits questionnaire* était plus faible dans le groupe sous intervention que dans le groupe témoin après 3 mois (ES = -0,8) et après 6 mois (ES = -0,6). Les parents faisaient en outre état d'une diminution des problèmes de comportement (ES = -0,5 après 3 mois et -0,4 après 6 mois) et une amélioration de la qualité de vie de l'enfant (ES = 0,7 et 0,4) ainsi que du fonctionnement quotidien (ES = -0,6 et -0,4). Les enseignants mentionnaient une forte diminution des problèmes de comportement dans le groupe sous intervention par rapport au groupe témoin, tant après 3 qu'après 6 mois (ES = -0,3 et = -0,3).

Traitement médicamenteux

L'atomoxétine est plus efficace que placebo dans le traitement de l'ADHD chez l'enfant et l'adolescent. Ceci est confirmé par une méta-analyse de 25 RCT de courte durée portant au total sur 3.928 participants^a ⁷. D'importants symptômes résiduels d'ADHD subsistent toutefois chez 40% des patients. Des effets indésirables psychiatriques sont fréquents.

Les études comparatives entre **l'atomoxétine et le méthylphénidate** sont rares et ne sont pas univoques^{7, 8}. Pour préciser la place de l'atomoxétine dans le traitement de l'ADHD, davantage d'études comparatives avec d'autres stimulants centraux, p. ex. le méthylphénidate, ainsi que des études de plus longue durée sont nécessaires. Par ailleurs, il serait utile de mieux identifier le sous-groupe de patients répondant mal à l'atomoxétine, et de chercher à déterminer l'effet de l'atomoxétine chez les patients ne répondant pas au méthylphénidate⁸.

- a. Une méta-analyse a inclus 25 RCT en double aveugle qui ont comparé l'atomoxétine au placebo chez 3.928 enfants et adolescents au total, avec ou sans comorbidité (trouble comportemental oppositionnel-rebelle, trouble comportemental, anxiété et dépression). Les études étaient de courte durée (4 à 18 semaines). L'atomoxétine était plus efficace que placebo pour la réduction des symptômes de l'ADHD (ES = -0,64 ; IC à 95% de -0,56 à -0,71 ; un effet modéré). Tant les symptômes de l'hyperactivité-impulsivité (ES = -0,67 ; IC à 95% de -0,81 à -0,53) que les symptômes du déficit d'attention (ES = -0,59 ; IC à 95% de -0,67 à -0,51 ; un effet modéré) étaient réduits par rapport au placebo. Une réponse favorable à l'atomoxétine (définie comme une amélioration \geq 40% des symptômes de l'ADHD) a été observée chez 44,4% des sujets dans le groupe sous atomoxétine versus 21,4% dans le groupe placebo (NNT = 4). Une réponse faible ou nulle (définie comme une amélioration < 25%) a été observée chez 39,9% des sujets du groupe traité contre 65,9% dans le groupe placebo. Les symptômes du trouble comportemental oppositionnel-rebelle ont également diminué sous atomoxétine (ES = -0,33 ; IC à 95% de -0,43 à -0,24, un effet réduit). Le groupe sous atomoxétine a vu plus d'interruptions du traitement en raison d'effets indésirables (RR = 1,89 ; IC à 95% de 1,08 à 3,31 ; NNH = 50). Les effets indésirables psychiatriques étaient plus fréquents

avec l'atomoxétine (21,5% versus 7,4% ; NNH = 7). Des effets indésirables sévères (1,5% versus 1,0%), agression (7,5% versus 6,0%) et des idées suicidaires (1,3% versus 0,9%) ne différaient pas de façon statistiquement significative du placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux et les effets sur le système nerveux central, l'anorexie et la fatigue apparaissaient plus fréquemment avec l'atomoxétine⁷.

Une *Cochrane Review* concernant l'efficacité et la sécurité des **antidépresseurs tricycliques** (ATC) chez les enfants et adolescents avec l'ADHD, a trouvé des preuves d'un effet positif sur les symptômes de l'ADHD, mais ces preuves étaient de faible qualité⁹. Des effets indésirables sévères n'ont pas été constatés dans les études disponibles. Il existait un risque accru de diminution de l'appétit avec la désipramine et de prise de poids avec la nortriptyline. Les ATC entraînaient également une légère augmentation de la pression artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque^a.

- a. La *Cochrane Review* a inclus 6 RCT (n = 216), toutes effectuées aux Etats-Unis et d'une durée de 2 à 6 semaines. Les ATC étudiés étaient la désipramine, la nortriptyline et la clomipramine.
Désipramine : effet statistiquement significatif sur les symptômes de l'ADHD, sur base d'une échelle de symptômes complétée par les parents (2 études ; n = 99 ; différence moyenne standardisée (*standardised mean difference*, SMD) = -1,42 ; IC à 95% de -1,99 à -0,85), selon une échelle de symptômes complétée par les enseignants (2 études ; n = 89 ; SMD = -0,97 ; IC à 95% de -1,66 à -0,28) et selon un jugement global du chercheur (2 études ; n = 103 ; OR = 26,41 ; IC à 95% de 7,41 à 94,18).
Nortriptyline : effet statistiquement significatif sur les symptômes de l'ADHD selon le jugement global du chercheur (1 étude ; n = 22 ; OR = 7,88 ; IC à 95% de 1,10 à 56,12).
Clomipramine : effet statistiquement significatif sur les symptômes de l'ADHD selon une échelle de symptômes complétée par les enseignants (1 étude ; n = 24 ; résultats présentés sous forme de graphique).
Il y avait une augmentation légère mais statistiquement significative de la pression artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque pour les deux ATC (les chiffres font défaut).

Une *Cochrane Review* au sujet de l'efficacité et de la sécurité du **méthylphénidate** à libération immédiate chez les adultes avec l'ADHD n'a pu inclure que des études de courte durée (7 semaines au maximum)^{a, 10}. Le méthylphénidate à libération immédiate réduit modérément les symptômes principaux et améliore l'état global chez les adultes avec l'ADHD. Il n'est pas certain qu'il y ait une influence sur les symptômes d'anxiété ou de dépression, les résultats étant contradictoires.

Le principal effet indésirable est une diminution de l'appétit, parfois accompagnée d'une perte de poids. Aucun effet indésirable sévère n'a été observé, mais la prudence s'impose au vu de la courte durée des études, la durée du traitement de l'ADHD n'étant pas fixée chez l'adulte.

- a. Cette *Cochrane Review* a trouvé 11 RCT avec un total de 474 adultes avec l'ADHD dans lesquelles du méthylphénidate à libération immédiate a été comparé au placebo. La durée de l'étude était de 2 à 7 semaines.
Le méthylphénidate à libération immédiate réduisait modérément les symptômes de l'hyperactivité par comparaison au placebo (SMD (différence moyenne standardisée) = -0,60 ; IC à 95% de -1,11 à -0,09). L'impulsivité (SMD = -0,62 ; IC à 95% de 1,08 à -0,17) et l'inattention (SMD = -0,66 ; IC à 95% de -1,02 à -0,30) ont diminué modérément avec le méthylphénidate à libération immédiate.
Des analyses de sous-groupes n'ont pas pu montrer qu'une dose plus élevée serait associée à une efficacité accrue.
L'effet indésirable le plus fréquent était une réduction de l'appétit, qui variait de 22 à 41% avec le traitement actif versus 4 à 19% avec le placebo. La perte de poids (signalée dans 3 études) oscillait entre -1,1 kg et -1,7 kg après 3 semaines et -2,4 kg après 6 semaines.
Cinq études ont rapporté une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque. Les auteurs de la méta-analyse qualifient de faible l'impact clinique de ce phénomène.

Le nouveau guide de pratique du NHG au sujet de l'ADHD chez les enfants donne aux généralistes des points de référence pour leur permettre de reconnaître un comportement correspondant à l'ADHD, pour faire l'inventaire de la sévérité de la problématique

comportementale, pour l'instauration et le suivi du traitement et le renvoi du patient vers un spécialiste¹¹.

Des études non randomisées suggèrent un effet protecteur de la **médication de l'ADHD** sur les traumatismes.

Selon une étude de cohorte effectuée à Hong Kong, l'emploi de méthylphénidate réduit le risque de prise en charge aux urgences chez les enfants et les adolescents (n = 4.934)^{12, 13}. Cette baisse est la plus prononcée chez les adolescents à partir de 16 ans et elle est constatée chez les garçons comme chez les filles.

Selon une étude longitudinale portant sur 17.408 adultes suédois avec le diagnostic de l'ADHD, la prise d'une médication de l'ADHD (méthylphénidate, amphétamine, dexamphétamine, atomoxétine) réduit le risque d'un accident grave de la circulation chez l'homme mais pas chez la femme¹⁴.

Le risque de biais par facteurs confondants ne peut être exclu dans ce type d'études. Ainsi, on ne sait si les patients qui prennent un médicament sont comparables à ceux qui n'en prennent pas.

Effets indésirables

L'apparition ou l'aggravation de tics est décrite comme effet indésirable possible des **médications de l'ADHD**. Une méta-analyse de RCT contrôlés par placebo ne peut démontrer d'augmentation des tics chez des enfants avec de l'ADHD et traités à l'aide de stimulants^{a, 15}. Ces constatations sont importantes pour la pratique, parce qu'un enfant sur cinq avec de l'ADHD présente également des tics. Une dose d'amphétamine dépassant la dose thérapeutique peut par contre aller de pair avec l'apparition de tics. Les effets à long terme des stimulants sur les tics ne sont pas connus.

- a. La méta-analyse a inclus 22 RCT contrôlés par placebo en double aveugle chez 2.385 enfants (< 18 ans). Chez 5,7% des enfants qui recevaient des stimulants, des tics sont apparus ou des tics déjà présents se sont aggravés, contre 6,5% dans le groupe sous placebo (RR = 0,99). Il n'y avait pas de corrélation entre l'apparition ou l'aggravation des tics et la dose, la durée d'action, la durée du traitement d'une part et d'autre part l'âge de l'enfant.

Références

1. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, et al. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry* 2015;appiajp201514101266, May 22. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14101266.
2. Yager J. How related are adult and childhood ADHD. *NEJM Journal Watch* 2015, May 22. Comment on: Moffitt TE, Houts R, Asherson P, et al. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry* 2015;appiajp201514101266, May 22. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14101266.
3. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *The Lancet* 2015;385:2190-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61684-6.
4. Faraone SV. Attention deficit hyperactivity disorder and premature death. *The Lancet* 2015;385:2132-3. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61822-5.
5. NICE. Mortality in people with attention deficit hyperactivity disorder. *NICE Eyes on Evidence* 2015, September.
6. Hiscock H, Sciberras E, Mensah F, et al. Impact of a behavioural sleep intervention on symptoms and sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder, and

- parental mental health: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;350:h68. DOI: 10.1136/bmj.h68.
7. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:174-87, Feb. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.11.005.
 8. Ghuman JK, Hutchison SL. Atomoxetine is a second-line medication treatment option for ADHD. *Evid Based Ment Health* 2014;17:108, Nov. Comment on: Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:174-87, Feb. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.11.005, DOI: 10.1136/eb-2014-101805.
 9. Otasowie J, Castells X, Ehimare UP, et al. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD006997. DOI: 10.1002/14651858.CD006997.pub2.
 10. Epstein T, Patsopoulos NA, Weiser M. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD005041. DOI: 10.1002/14651858.CD005041.pub2.
 11. Stijntjes F, Hassink-Franke L, Kruishoop A, et al. NHG-Standaard ADHD bij kinderen. *NHG* 2014.
 12. Geller B. ADHD treatment and risk for trauma. *NEJM Journal Watch* 2015, January 9. Comment on: Man KK, Chan EW, Coghill D, et al. Methylphenidate and the risk of trauma. *Pediatrics* 2015;135:40-8, Jan. DOI: 10.1542/peds.2014-1738.
 13. Man KK, Chan EW, Coghill D, et al. Methylphenidate and the risk of trauma. *Pediatrics* 2015;135:40-8, Jan. DOI: 10.1542/peds.2014-1738.
 14. Winston FK, Romer D. Medication reduces crash risk among men with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2014;17:102, Nov. Comment on: Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, et al. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:319-25, DOI: 10.1136/eb-2014-101860.
 15. Geller B. Stimulants do not increase tic risk. *NEJM J Watch* 2015, July 21. Comment on: Cohen SC et al. Meta-analysis: risk of tics associated with psychostimulant use in randomized, placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;Jun 30 [e-pub].

ADHD

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Définition et épidémiologie

La définition du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (ADHD) a été révisée dans le DSM-5^{1, 2}. Il est apparu que l'ADHD est un trouble qui débute dès l'enfance mais qui, chez certains patients, peut persister à l'âge adulte.

Comme c'est le cas dans le DSM-5, les symptômes sont subdivisés en deux catégories, à savoir l'inattention et l'hyperactivité/impulsivité. Les enfants doivent présenter au moins six symptômes des catégories "inattention" et/ou "hyperactivité/impulsivité". Chez les adolescents (âgés de plus de 17 ans) et les adultes, un diagnostic fiable pourrait selon le DSM-5 déjà être posé sur base de cinq symptômes par catégorie^{3, 4}.

Dans le DSM-5 il est stipulé que pour pouvoir poser le diagnostic chez l'adulte, les symptômes devaient être présents avant l'âge de 12 ans, et non pas avant l'âge de 7 ans comme mentionné dans le DMS-IV⁴.

Evolution naturelle

Une étude prospective avec période de suivi de 33 ans, a montré que les enfants atteints d'ADHD ont à l'âge adulte un pronostic moins favorable quant aux conséquences sociales, économiques et psychiatriques⁵.

Deux études prospectives de suivi ont montré que 11 à 30 % des enfants ne répondaient plus aux critères d'ADHD après 6 à 7 ans^{6,7,a}. Ce résultat doit inciter le clinicien à réévaluer régulièrement le diagnostic⁸. Les indicateurs significatifs de stabilité diagnostique en cas d'ADHD sont des symptômes de comportement extérieurs (hyperactivité, agression, problèmes d'attention) et intérieurs (angoisse, dépression, somatisation), une psychopathologie chez un des parents et un statut socio-économique peu élevé⁷.

- a. Une étude prospective de cohorte a montré que 89% des enfants (n=207) âgés en moyenne de 4,4 ans et atteints d'ADHD répondaient encore aux critères d'ADHD après six ans (CTRS-R:L pour les parents et les enseignants)⁹. Ce pourcentage est plus élevé que dans d'autres études en raison de la sévérité de l'ADHD dans cette étude. Malgré l'intervention précoce, une stabilité élevée du diagnostic a pu toutefois être démontrée⁶.

Une étude de cohorte⁷ menée auprès de 120 enfants âgés de 3 à 6 ans a montré un diagnostic stable chez 70% des enfants, sept ans après la pose initiale du diagnostic. Le diagnostic initial a été obtenu par une approche multidisciplinaire en troisième ligne (tests psychologiques, mais également tests d'aptitudes cognitives, langage, questionnaires pour les enseignants et accompagnateurs à propos du comportement). Le diagnostic d'ADHD après 7 ans a été posé par *Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scale* pour les parents et enseignants, *PGA (Parent Global Assessment)* et *CSHCN (Children Special Health Care Needs Screener)*. Les indicateurs de la stabilité diagnostique sont des symptômes de comportement extérieurs (OR=10,3; IC à 95% 1,3 à 79,2) et des symptômes de comportement intérieurs (OR=

10,3; IC à 95% 1,07 à 99,6) (sur base du *Behavior Assessment System for Children*), des antécédents de psychopathologie chez un des parents (OR=34,6; IC à 95% 2,0 à 606,3) et le statut socio-économique familial (*income-to-needs ratio* OR=0,5; IC à 95% 0,3 à 0,7). 30% des enfants qui avaient été réévalués ne répondaient plus aux critères d'ADHD après 7 ans, et un autre diagnostic a été posé chez 15 de ces 26 enfants.

Le traitement médicamenteux chez l'enfant et l'adolescent

Le **dimésylate de lisdexamfétamine**, une prodrogue de l'amphétamine, est un nouveau médicament pour le traitement de l'enfant et l'adolescent atteints d'ADHD qui ne répondent pas suffisamment au méthylphénidate (deuxième ligne)¹⁰. Il est enregistré au niveau européen mais n'est pas sur le marché en Belgique.

Des données disponibles limitées ont montré que la lisdexamfétamine a un bénéfice clinique dans le traitement d'ADHD par rapport au placebo. Les études sur la lisdexamfétamine étaient de très courte durée (traitement d'entretien de moins de six semaines).

Dans une seule étude comparative^a, la lisdexamfétamine s'est avérée un peu plus efficace que l'atomoxétine après 9 semaines de traitement chez des enfants qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par méthylphénidate. Des résultats à plus long terme ne sont pas connus¹¹.

- a. Cette RCT¹¹ a comparé l'efficacité et l'innocuité du dimésylate de lisdexamfétamine (30, 50 ou 70 mg/d) à l'atomoxétine (< 70 kg, 0,5 à 1,2 mg/kg à une dose < 1,4 mg/kg et ≥ 70 kg, 40, 80 à 100 mg/jour) pendant 9 semaines chez 207 enfants (âgés entre 6 et 17 ans) qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par méthylphénidate. 75 % des patients ont terminé l'étude. Le temps nécessaire pour obtenir une première réponse clinique (sur base du *Clinical Global Impressions-Improvement score* (CGI-I)) était significativement plus court avec la lisdexamfétamine (12 jours, IC à 95 % 8 à 6 jours) par rapport à l'atomoxétine (21 jours, IC à 95 % 15 à 23). Après neuf semaines de traitement, la différence avec le traitement initial sur base du score total ADHD-RS-IV était significativement plus importante avec la lisdexamfétamine (LSM= -6,5 (IC à 95 % 09,3 à -3,6, ampleur de l'effet = 0,56). Le nombre d'effets indésirables rapportés était le même. Les effets indésirables qui ont mené à l'arrêt du traitement par lisdexamfétamine étaient agitation, perte de poids, desquamation de la peau, indifférence, irritation, nausées, insomnie et tics. Après neuf semaines de traitement, une élévation de la pression systolique et diastolique ainsi qu'un pouls accéléré ont été constatés, tant pour la lisdexamfétamine que l'atomoxétine.

Les effets indésirables de la lisdexamfétamine sont similaires à ceux de la méthylphénidate et de l'atomoxétine. Il est important de déterminer des facteurs de risque cardio-vasculaires avant d'instaurer le traitement et de surveiller de manière répétée la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la croissance^{10,12}.

La **méthylphénidate** a surtout été étudiée chez l'enfant au développement normal¹³. Des investigateurs ont suggéré auparavant qu'un traitement par stimulants serait moins efficace chez des enfants atteints d'ADHD et ayant un QI peu élevé, en comparaison aux enfants atteints d'ADHD avec développement normal. Une étude randomisée en double-aveugle a étudié le méthylphénidate à courte durée d'action chez les enfants atteints d'ADHD sévère et ayant un QI peu élevé ou présentant des symptômes autistiques^a. Après 16 semaines, le méthylphénidate a

mené à une amélioration des symptômes d'ADHD selon l'avis des parents et des enseignants, avec 40 % de réponses versus 7 % avec le placebo¹⁴. Des effets indésirables typiques tels que des problèmes liés au sommeil et une diminution de l'appétit ont également été rapportés dans cette étude.

- a. Cette étude randomisée en double-aveugle a suivi 122 enfants (âgés entre 7 et 15 ans) atteints d'ADHD sévère et ayant un QI peu élevé (30-69) pendant 16 semaines. Le méthylphénidate à courte durée d'action, à une dose optimisée par patient (0,5 mg/kg/j, 1,0 mg/kg/j ou 1,5 mg/kg/j) a été comparé au placebo pendant 16 semaines. Le méthylphénidate était supérieur au placebo après évaluation sur base du 'Conners' Rating Scales' par les parents (ampleur de l'effet = 0,39 ; IC à 95% 0,09 à 0,70) et par les enseignants (ampleur de l'effet = 0,52 ; IC à 95 % 0,23 à 0,82). 40% des enfants du groupe méthylphénidate ont, sur base de l'échelle CGI (*Clinical Global Impression Scale*), montré une amélioration versus 7 % des enfants dans le groupe placebo. Le QI ou des symptômes n'avaient aucun impact sur les critères d'évaluation primaires.

Le traitement non-médicamenteux chez l'adulte

Une RCT en double-aveugle et de bonne qualité a pu démontrer un effet statistiquement significatif et cliniquement pertinent d'une thérapie par micronutriments après 8 semaines de traitement chez l'adulte^a. Les participants à l'étude ont rapporté aussi bien une amélioration en matière d'inattention que d'hyperactivité/impulsivité¹⁵, sans augmentation des effets indésirables. Le faible effet selon l'avis du clinicien peut d'après les auteurs de l'étude s'expliquer par le fait que le contact avec les participants était limité¹⁶.

- a. Une RCT¹⁶ en double-aveugle, menée chez 80 adultes (≥ 16 ans) atteints d'ADHD (selon les critères DSM-4) a étudié l'effet d'une thérapie par micronutriments (16 minéraux + toutes les vitamines sauf la vitamine K) versus placebo sur une durée d'étude de 8 semaines. Seulement des patients qui ne prenaient pas de médicaments psychiatriques ont été inclus (4 semaines sans médicaments). Il leur était toutefois autorisé de suivre une thérapie. Sur base d'auto-rapports (CAARS-S:L, ampleur de l'effet = 0,61) et d'une évaluation par un observateur (CAARS-O:L, ampleur de l'effet = 0,59), un effet modéré statistiquement significatif d'une thérapie par micronutriments a été constaté. L'effet selon l'avis du clinicien (CAARS-C-L : ampleur de l'effet = 0,23; *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*: ampleur de l'effet = 0,41) n'était pas statistiquement significatif.

Le traitement médicamenteux chez l'adulte

L'**atomoxétine**, jadis enregistrée seulement pour les enfants à partir de six ans et les adolescents, est maintenant également enregistrée pour le traitement chez les adultes chez lesquels les symptômes d'ADHD étaient déjà présents pendant l'enfance¹⁷. La RCP mentionne qu'un traitement par atomoxétine n'est indiqué que dans les formes modérées à sévères d'ADHD ayant au moins un impact modéré sur le fonctionnement dans au moins deux différentes situations¹⁸.

L'extension est basée sur trois RCT de courte durée (durée de 10 à 16 semaines, avec un total de 1.958 patients) et quatre RCT d'une durée de six mois.

Dans chaque RCT de courte durée, l'atomoxétine a fait preuve d'une supériorité statistique significative par rapport au placebo, et les plaintes et symptômes d'ADHD avaient diminué. La pertinence clinique des différences constatées est toutefois douteuse¹⁷.

Dans trois études d'une durée de six mois, l'atomoxétine a montré une efficacité modérée; dans une étude, aucun effet n'a été constaté. La réponse au placebo était importante en ce qui concerne la diminution des comportements d'ADHD mais il n'y avait pas d'amélioration en ce qui concerne les limites fonctionnelles¹⁷.

Le rapport bénéfice/risque a été mis en doute par le *Geneesmiddelenbulletin*.¹⁷. La pertinence clinique de l'efficacité n'est pas claire et il n'y a pas de certitude quant à l'innocuité à long terme (augmentation potentielle du risque suicidaire, d'agressions, d'atteintes hépatiques et d'effets indésirables cardio-vasculaires).

Les effets indésirables

La FDA a émis l'avertissement que l'emploi de **méthylphénidate ou d'atomoxétine** peut rarement être lié au priapisme¹⁹. La FDA conseille aux prestataires de soins de santé de discuter les symptômes de priapisme avec leurs patients afin qu'ils puissent apprendre à les reconnaître et demander une assistance médicale. Il arrive que des jeunes ne peuvent pas reconnaître le problème ou en sont gênés.

La conclusion d'une étude prospective longitudinale^a était qu'un traitement par **stimulants** pour traiter l'ADHD chez l'adolescent diminue le risque de développer quatre ans plus tard un trouble mental lié à l'usage de substances psychoactives (*Substance use disorder* ou SUD) ou une dépendance à la nicotine²⁰. A la fin de l'étude, l'âge des participants étaient encore toujours inférieur (16 ans en moyenne) que l'âge du début d'un SUD (20 ans en moyenne)²¹. L'effet protecteur diminue toutefois avec l'âge²⁰. Les auteurs estiment que l'instauration précoce d'un traitement par stimulants ne fait que retarder l'abus de substances, mais elle peut toutefois être importante d'un point de vue clinique²¹.

- a. Dans une étude prospective longitudinale, 599 enfants de plus de 12 ans atteints d'ADHD ont été suivis pendant 4 ans en ce qui concerne l'abus de médicaments et d'alcool (*Diagnostic Interview Schedule for Children*, (DISC-IV-P), *Alcohol Use Disorders Identification test* (AUDIT), *Drug Abuse Screening Test* (DAST)) ainsi que l'indépendance à la nicotine (DISC-IV-P et *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND)). Le groupe ADHD sans traitement (n=61) avait un risque 2,6 fois plus élevé (IC à 95 % 1,4 à 5) de développer un trouble mental lié à l'usage de substances psychoactives par rapport à un groupe contrôle (n=211) et avait un risque deux fois plus élevé (IC à 95 % 1,1 à 3,6) par rapport au groupe qui recevait des stimulants (n=327). L'incidence de troubles mentaux liés à l'usage de substances psychoactives était comparable dans le groupe contrôle sain et dans le groupe qui prenait des stimulants. Aussi bien les enfants qui prenaient des stimulants (HR=3,6, IC à 95% 1,3 à 9,9) que ceux qui ne prenaient pas de stimulants (HR = 3,8 ; IC à 95% 1,1 à 13,3) avaient un risque accru de dépendance nicotinique par rapport au groupe contrôle. La puissance statistique de l'étude est toutefois diminuée du fait que le groupe contrôle était restreint²⁰.

En ce qui concerne le risque suicidaire, les données sont contradictoires :

Sur base des différentes RCT et méta-analyses, un avertissement a été émis concernant un risque accru d'idées et de comportement suicidaires chez les enfants et adolescents traités par l'**atomoxétine**. Les parents et prestataires de soins doivent être mis en garde contre ces risques et être attentifs aux signaux, certainement dans les premiers mois du traitement et en cas de changement de la dose²².

L'évaluation de l'innocuité des médicaments dans les RCT est rendue difficile en raison des limites méthodologiques telles que la courte durée de l'étude, le nombre restreint de patients, les critères d'inclusion et d'exclusion stricts. Des études observationnelles ont recours à des grandes populations d'étude et un long suivi mais la présence de biais est possible lorsqu'on ne tient pas suffisamment compte des facteurs confondants. Une confusion due à des facteurs de temps peut être évitée en faisant des comparaisons "within patient" où le patient est utilisé comme son propre contrôle pendant les périodes sans traitement médicamenteux.

Des études observationnelles faisant une telle comparaison 'within patient' n'ont pas pu démontrer un risque accru d'évènements liés au suicide lors de l'emploi de médicaments pour l'ADHD^a. Au contraire, cette étude a trouvé un effet protecteur potentiel de la **méthylphénidate** en ce qui concerne les évènements liés au suicide²³. Sur base de cette étude, les investigateurs désirent souligner l'importance d'études observationnelles, mais émettent également un avertissement concernant les limites liées à de telles études.

- a. 37.936 patients provenant du registre national suédois de patients, ont été suivis pendant 4 ans ; la durée de l'étude était divisée en une période de traitement et une période de non-traitement sur base des prescriptions rédigées (94 % méthylphénidate, 26 % atomoxétine, rarement dexamphétamine et amphétamine). 7.019 évènements liés au suicide ont eu lieu pendant le suivi de 150.721 années-patients.

Au niveau de la population, le traitement d'ADHD avec un médicament non stimulant (atomoxétine) était associé à une augmentation accrue du nombre d'évènements liés au suicide (*hazard ratio*= 1,49; IC à 95% 1,27 à 1,76); il n'y avait par contre aucun lien concernant le méthylphénidate, un médicament stimulant (*hazard ratio*= 1,02; IC à 95% 0,90 à 1,16).

Dans la comparaison '*within patient*' aucun effet du traitement médicamenteux n'a été retrouvé. Par contre, un effet protecteur du méthylphénidate a été retrouvé sur le comportement suicidaire (*hazard ratio*= 0,81; IC à 95% 0,70 à 0,94)²³.

Références

1. Tonge B. Principles for managing attention deficit hyperactivity disorder. Australian Prescriber 2013;36:162-5, October.
2. Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we helping or harming? BMJ 2013;347:f6172. DOI: 10.1136/bmj.f6172.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Association 2014;5th edition.
4. Attention deficit / Hyperactivity disorder. American Psychiatric Association 2013.
5. Eyre O. Clinical and functional outcomes worse in adults diagnosed with ADHD as children. Evid Based Ment Health 2013;16:66, Aug. Comment on: Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. Arch Gen Psychiatry 2012;69:1295-303, Dec. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.271., DOI: 10.1136/eb-2013-101309.
6. Harvey EA, Arnold DH. ADHD symptom severity and diagnosis remains relatively stable over 6-year period following diagnosis in preschool. Evid Based Ment Health

- 2013;16:63, Aug. Comment on: Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, et al. The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS) 6-year follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:264-78 e2, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.12.007, DOI: 10.1136/eb-2013-101333.
7. Law EC, Sideridis GD, Prock LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. *Pediatrics* 2014;133:659-67, Apr. DOI: 10.1542/peds.2013-3433.
 8. Stein MT. Diagnostic stability of ADHD in young children. *Journal Watch* 2014, May 13. Comment on: Law EC, Sideridis GD, Prock LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. *Pediatrics* 2014;133:659-67, Apr. DOI: 10.1542/peds.2013-3433.
 9. Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, et al. The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS) 6-year follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:264-78.e2, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.12.007.
 10. DTB. What place for lisdexamfetamine in children and adults with ADHD. *DTB* 2013;51:114-8, October.
 11. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013;27:1081-92, Dec. DOI: 10.1007/s40263-013-0104-8.
 12. Anonymous. New drugs: lisdexamfetamine. *Australian Prescriber* 2013;36:1-2, December. DOI: 10.1016/.
 13. Lipkin PH. Methylphenidate reduces ADHD symptoms in children with severe ADHD and intellectual disability. *Evid Based Ment Health* 2013;16:104, Nov. Comment on: Simonoff E, Taylor E, Baird G, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:527-35, May. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02569.x., DOI: 10.1136/eb-2013-101454.
 14. Simonoff E, Taylor E, Baird G, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:527-35, May. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02569.x.
 15. Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, et al. Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014;204:306-15, Apr. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.132126.
 16. Roy-Byrne P. Micronutrient treatment for adult ADHD. *Journal Watch* 2014, March 6. Comment on: Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, et al. Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014, Jan 30. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.132126.
 17. Bijl D. Atomoxetine voor de behandeling van ADHD bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48, August 15.
 18. Productkenmerken Strattera 12 SN 12.13. 02/2014.
 19. Bijl D. Methylfenidaat, atomoxetine en priapisme. *Geneesmiddelenbulletin* 2014.
 20. Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:112-9, Aug. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.124784.
 21. Geller B. Early ADHD treatment linked to lower risk for substance use disorders. *Journal Watch* 2013, July 30. Comment on: Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:112-9, Aug. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.124784.
 22. Anonymous. Atomoxetine and suicidality in children and adolescents. *Australian Prescriber* 2013;36, October.
 23. Chen Q, Sjolander A, Runeson B, et al. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 2014;348:g3769. DOI: 10.1136/bmj.g3769.

ADHD

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2013

Nouvelles données concernant l'épidémiologie

Il ressort de quelques études prospectives que les garçons ayant reçu le diagnostic d'ADHD pendant leur enfance avaient plus de chances de rencontrer des problèmes dans leur vie adulte :

- Dans une étude cas-témoins, 135 hommes qui avaient présenté une forme sévère d'ADHD pendant leur enfance (sans comorbidité de troubles de conduite) ont été comparés avec 138 hommes sans ADHD pendant l'enfance, appariés selon l'âge. Chez les hommes ayant eu de l'ADHD pendant l'enfance, on a constaté un plus grand risque de problèmes sur la période de suivi de 33 ans en moyenne (entre autres séjour en prison, toxicomanie). Le groupe avec ADHD avait toutefois un Q.I. moins élevé que le groupe témoin, ce qui pourrait aussi expliquer le pronostic moins bon¹.
- Une étude de cohorte avec 260 garçons a pu assurer le suivi de 56 % des personnes du groupe ADHD, contre 75 % du groupe sans ADHD ($p=0,002$) pendant 16 ans. Chez les garçons avec ADHD, on a observé un risque plus grand de troubles de l'humeur, de trouble anxieux, de troubles antisociaux et de tabagisme². La quasi-totalité de ces hommes avaient pris des médicaments contre leur ADHD pendant l'enfance, et 23 % en utilisaient encore au moment du suivi³.

Nouvelles données concernant le traitement non médicamenteux des enfants et des adolescents

D'après une méta-analyse d'études randomisées concernant l'efficacité des traitements non médicamenteux de l'ADHD, seuls les acides gras libres (ampleur de l'effet de 0,16; un effet très modeste) et le fait d'éviter des colorants synthétiques dans le régime alimentaire (ampleur de l'effet de 0,42) donnaient un meilleur résultat que le traitement courant, lors de l'analyse des études dont les résultats avaient été mesurés en aveugle^{4,5} [Geller over Sonuga-Barke 2013, Sonuga-Barke 2013].

Nouvelles données concernant le traitement médicamenteux des enfants et des adolescents

Une étude de population (base de données de 13.617 enfants) révélait que l'instauration tardive, au lieu d'une instauration précoce, d'un traitement par

psychostimulants chez des enfants entre 9 et 12 ans, était associée à un retard scolaire. Le protocole de l'étude ne permet toutefois pas de juger s'il existe un lien causal entre un traitement médicamenteux tardif de l'ADHD et le retard scolaire⁶.

Une synthèse du *Geneesmiddelenbulletin* concernant le traitement médicamenteux de l'ADHD chez les enfants et les adolescents mentionne deux méta-analyses ayant comparé le méthylphénidate à l'atomoxétine, dont l'une a déjà été abordée dans la mise à jour précédente de la Fiche de transparence⁷. Aucune de ces méta-analyses n'a pu démontrer une différence d'efficacité entre le méthylphénidate et l'atomoxétine sur les symptômes de base ou les effets indésirables^a.

Dans le *Geneesmiddelenbulletin*, une synthèse méthodique de la littérature a été discutée, dans laquelle figuraient des études randomisées (y compris des études de suivi ouvertes et des études observationnelles) chez des enfants et des adolescents atteints d'ADHD, dont la durée minimale était de 12 semaines⁷.

Les auteurs de la synthèse de la littérature concluent entre autres que le traitement médicamenteux de l'ADHD pendant deux ans aboutit à une réduction considérable des symptômes et moins de limites fonctionnelles, mais ces conclusions ne reposent pas sur des études randomisées en double aveugle. Il n'est pas clair si les effets persistent après deux ans. Les preuves concernant le bénéfice en termes de fonctionnement social, de résultats scolaires, de situation en termes d'emploi et de troubles psychiatriques sont contradictoires⁸.

- a. Concernant la méta-analyse de Hanwella et al., voir la mise à jour de la Fiche de transparence de 2012.

La méta-analyse de Hazell et al. incluait 7 études comparatives, dont 5 en double aveugle portant sur 1.368 patients, réalisées par le fabricant de l'atomoxétine⁹. L'atomoxétine et le méthylphénidate avaient une efficacité similaire dans la diminution des symptômes de base. Trois enfants sur quatre présentaient des scores élevés tant au niveau du déficit de l'attention que de l'hyperactivité-impulsivité, et 40 % des enfants présentaient un trouble oppositionnel avec provocation. Les études en double aveugle ou les études ouvertes n'ont pas fait l'objet d'une analyse séparée. Le critère d'évaluation primaire était l'amélioration des symptômes de base selon l'échelle *ADHD Parent Rating Scale* après 6 semaines. On considérait qu'il y avait une réponse lorsque le score avait diminué d'au moins 40 % sur cette échelle. Il n'y avait pas de différence entre l'atomoxétine et le méthylphénidate en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire: 53,6 % contre 54,4 %, différence de -0,9 %; IC à 95 % -9,2 à 7,5. Même après 10 semaines, le nombre de patients répondeurs au niveau des symptômes de base était similaire dans les deux groupes : 77,5 % contre 76,5 %; différence de 1,0 %; IC à 95 % -7,6 à 9,7 %). Il n'y avait pas non plus de différence dans la réponse après 6 semaines selon l'échelle *Clinical Global Impression -ADHD-Severity* (18,2 % avec l'atomoxétine contre 24,3 % avec le méthylphénidate; différence de -6,1 %; IC à 95 % -13,2 à 1,1 %). En revanche, après 10 semaines, la différence était statistiquement significative en faveur du méthylphénidate (-12,9 %; IC à 95 % -24,2 à -1,5 %).

Nouvelles données concernant le traitement médicamenteux des adultes

Une étude de cohorte rétrospective menée en Suède a étudié le rapport entre l'utilisation de médicaments contre l'ADHD et la criminalité chez les adolescents et les adultes atteints d'ADHD¹⁰. Les données de plusieurs bases de données ont été réunies, les patients assuraient eux-mêmes le rôle de témoins. Dans les périodes de traitement médicamenteux, chez les hommes, le risque de condamnation pour faits criminels était de 32 % moins élevé que dans les périodes sans traitement médicamenteux ; chez les femmes, le risque était de 41 % plus faible^a. Comme c'est le cas pour toute étude épidémiologique, ceci ne signifie pas nécessairement qu'il y ait un lien de cause à effet.

- a. Les données concernaient 25.656 patients (16.087 hommes et 9.569 femmes, âge minimum de 16 ans) ayant un diagnostic d'ADHD. L'information concernant l'utilisation de médicaments et les condamnations pour faits criminels était disponible et a été rassemblée sur une période de 3 ans. Le rapport de hasards ajusté pour le risque d'une condamnation en période de traitement médicamenteux était de 0,68 (IC à 95 % 0,63 à 0,73) chez les hommes et de 0,59 (IC à 95 % 0,50 à 0,70) chez les femmes. Le risque était significativement accru en comparaison avec la période sans traitement médicamenteux, qu'il s'agisse d'une première ou d'une deuxième condamnation. Comme c'est le cas pour toute étude épidémiologique, ceci ne signifie pas nécessairement qu'il y ait un lien de cause à effet. En soi, le fait de prendre des médicaments peut par exemple indiquer une période de meilleur contrôle de soi.

Une RCT avec permutation a comparé 4 semaines de traitement par un agoniste nicotinique (ABT-894) avec l'atomoxétine ou avec un placebo, et a observé un effet modéré avec ces deux produits sur les symptômes d'ADHD (ampleur de l'effet de respectivement 0,45 et 0,57). L'atomoxétine était plus souvent associée à des effets indésirables (nausées, céphalées, vertiges, insomnie et fatigue) que l'agoniste nicotinique¹¹.

Nouvelles données concernant les effets indésirables

Plusieurs centres européens de pharmacovigilance ont reçu des notifications de dystonie en cas d'usage de méthylphénidate. Aux Pays-bas, 6 des 7 notifications concernaient des adultes qui ne prenaient pas simultanément des neuroleptiques¹².

Le *Geneesmiddelenbulletin* mentionne une synthèse de la littérature d'études observationnelles de grande taille, ayant évalué le risque cardio-vasculaire lié au médicaments stimulants¹³. Dans 6 des 7 études menées chez des enfants et des adolescents, on n'a pas constaté de risque accru et le risque absolu était faible¹⁴. Dans 2 des 3 études menées chez des adultes, on a observé un risque accru d'accident ischémique transitoire, de mort subite ou d'arythmie ventriculaire ; la 3^e étude a observé au contraire un effet protecteur du traitement médicamenteux.

Références

1. Geller B. Long-term prognosis of ADHD in men without conduct disorder. *Journal Watch Psychiatry* November 5, 2012. Comment on: Klein RG et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 2012 Oct 15; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.271>)
2. Asherson P. Boys with ADHD are at increased risk of psychosocial, educational and functional impairment in adulthood. *EBMH* 2013;16:5. Comment on: Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, et al. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:941-50
3. Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, et al. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:941-50
4. Geller B. Treating ADHD without drugs: a meta-analysis. *Journal Watch Psychiatry* February 15, 2013. Comment on: Sonuga-Barke EJS et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013 Jan 30; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070991>)
5. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013 Jan 30; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070991>)
6. Declercq T, Poelman T. Effet des psychostimulants sur les résultats scolaires d'enfants présentant un TDAH. *Minerva Online* 2013-02-28. Analyse de: Zoëga H, Rothman KJ, Huybrechts KF, et al. A population-based study of stimulant drug treatment of ADHD and Academic Progress in Children. *Pediatrics* 2012;130:e53-62
7. Nieweg EH, Batstra L. Medicamenteuze behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;11:121-9
8. Van de Loo-Neus GHH, Rommelse N, Buitelaar JK. To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended? *European Neuropsychopharmacology* 2011;21:584-99
9. Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, et al. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *Journal of Attention Disorders* 2011;15:674-83.
10. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et al. Medication for attention deficit hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012;367:2006-14

11. Roy-Byrne P. Nicotine agonist provides modest symptom reduction for adult ADHD. *Journal Watch Psychiatry* October 22, 2012. Comment on: Bain EE, et al. A randomized ; double-blind placebo-controlled phase 2 study of $\alpha 4\beta 2$ agonist ABT-894 in adults with ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2012 Oct 3; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2012.194>)
12. Anonymous. Méthylphénidate: trismus. *Le Revue Prescrire* 2013;33:349
13. Westover AN, Halm EA. Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events ? A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:41
14. Van Wyk GW, Haell PL, Kohn MR, et al. How oppositionality, inattention, and hyperactivity affect response to atomoxetine versus methylphenidate: a pooled meta-analysis. *Journal of attention Disorders* 2010. DOI: 10.1177/1087054710389989

Prise en charge de l'ADHD

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2012

Y a-t-il de nouvelles données épidémiologiques?

Il ressort d'une étude transversale que chez les frères ou les soeurs d'adolescents atteints d'ADHD, le risque d'ADHD et de comorbidité psychiatrique est sept fois plus élevé que ce que l'on peut attendre chez des enfants du même âge et du même sexe¹.

Selon une étude de cohorte rétrospective chez 5.699 enfants sans retard mental, le diagnostic d'ADHD est associé à un risque accru de développer des problèmes de lecture ou d'écriture. Le risque est plus élevé chez les filles que chez les garçons².

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement non médicamenteux chez les enfants?

Régime

Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration^a n'a pas observé de diminution significative des symptômes chez les enfants atteints d'ADHD ayant consommé des acides gras poly-insaturés. En revanche, on a trouvé un effet limité avec l'association d'acides gras oméga-3 et oméga-6^a. Les études disponibles présentaient des limites méthodologiques, telles que de petits groupes d'étude, une grande variation dans les posologies et les suppléments administrés, et une courte durée de suivi (4 semaines à 4 mois maximum).

Dans une autre synthèse méthodique, 1 des 2 acides gras oméga-3 étudiés était associé à un léger effet sur les symptômes^b.

Les résultats des méta-analyses sont difficiles à interpréter en raison des différences dans les posologies, les formes d'administration et les durées de traitement étudiées.

- a. La synthèse de Cochrane incluait 13 RCT (n=1.011, durée de 4 semaines à 4 mois maximum). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les symptômes selon l'opinion des parents (5 études, n=413, DMS=-0,17; IC à 95% -0,38 à 0,03) ou de l'enseignant (4 études, n=324, DMS=0,05; IC à 95% -0,18 à 0,27). En revanche, il ressort d'une analyse de sous-groupe que, selon les parents, les chances d'amélioration des symptômes d'ADHD étaient plus grandes avec l'association d'acides gras oméga-3 et oméga-6, par rapport au placebo (2 études, n=97, DMS=-0,48; IC à 95 % -0,88 à -0,08, RR=2,19; IC à 95 % 1,04 à 4,62, durée des études de 3 à 4 mois). Une seule étude (n=138, durée 15 semaines) rapportait la qualité de vie, qui ne différait pas entre le groupe d'intervention et le groupe placebo (diff. moy.=-0,12; IC à 95 % -3,71 à 3,47)³.

- b. Une méta-analyse concernant l'effet des acides gras oméga-3 (EPA ou DHA) incluait 10 études portant au total sur 699 enfants (âge moyen entre 9 et 12 ans, durée des études de 4 semaines à 4 mois). L'ampleur de l'effet concernant le critère d'évaluation "diminution des symptômes" (d'après les parents ou les enseignants) avec l'EPA (≥ 750 mg) était de 0,31 (IC à 95 % 0,16 à 0,47), ce qui est considéré comme un "effet de faible ampleur". Une dose plus élevée était associée à une meilleure efficacité^{4,5}.

Interventions psychosociales

Des programmes d'entraînement enseignant aux parents des techniques pour prendre en charge le comportement problématique de leur jeune enfant, reposant sur les principes de récompense et une relation parent-enfant positive, ont un effet positif sur les symptômes d'ADHD^a. Concernant l'effet d'un entraînement chez les parents d'enfants âgés de 6 ans ou plus, les données sont contradictoires^b.

- a. Une synthèse méthodique de l'Agency for Healthcare Research and Quality a trouvé 8 RCT (n=424, durée des études de 2 à 12 mois) de bonne qualité ayant étudié l'effet d'un entraînement des parents sur les symptômes d'ADHD. Dans le groupe ayant reçu un entraînement, on a observé moins de comportements problématiques que dans le groupe témoin inscrit sur la liste d'attente (DMS= -0,68; IC à 95% -0,88 à -0,47). On a étudié les effets à long terme dans 9 études non contrôlées (durée de suivi de 1 à 6 ans), qui ont constaté un maintien de l'effet, mais le taux d'abandon était élevé (54 % après 3 à 6 ans)⁶.
- b. Une synthèse méthodique de Cochrane a trouvé 5 RCT (n=284) menées chez des enfants en âge d'école primaire, dans lesquelles l'effet de l'entraînement des parents sur le comportement de l'enfant (à l'école et à la maison) a été comparé avec un groupe témoin recevant les soins habituels. Les résultats n'étaient pas univoques et les études présentaient des limites méthodologiques⁷.

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux chez les enfants?

Un entraînement de courte durée des médecins pour appliquer le protocole d'administration des médicaments contre l'ADHD n'aboutissait pas à une plus grande amélioration chez l'enfant que les soins habituels. Ceci pourrait s'expliquer par la faible observance thérapeutique des médecins, qui n'ont suivi le protocole que chez 28 % des enfants du groupe d'intervention⁸.

Une méta-analyse de plusieurs RCT n'a pas relevé de différence d'effet entre le méthylphénidate et l'atomoxétine sur les symptômes des enfants atteints d'ADHD selon l'avis de leurs parents^{9,10}. Dans une analyse de sous-groupe en fonction des formes d'administration du méthylphénidate, on a constaté un meilleur résultat avec le méthylphénidate à action prolongée, mais pas avec la forme à action courte, en comparaison avec l'atomoxétine^a. Ceci demande à être confirmé par d'autres études, étant donné qu'il s'agit ici d'une analyse de sous-groupe qui incluait des études ouvertes, que seule l'amélioration selon l'avis des parents a été rapportée (et

pas selon l'avis de l'enseignant) et que l'on n'a pas pu vérifier le biais de publication, le nombre d'études étant insuffisant pour permettre une analyse statistique⁹.

Un rapport de l'Agency for Healthcare Research and Quality a évalué les preuves existant au sujet de l'effet d'un traitement médicamenteux de l'ADHD à plus long terme (> 12 mois)¹¹. L'information provenait de 14 études de cohorte. Le pourcentage d'enfants continuant à prendre le traitement médicamenteux après un an variait selon le médicament utilisé: 98 % avec le méthylphénidate à courte action, 63 % avec le méthylphénidate à action prolongée, 58 % avec la dexamphétamine, 56 % avec l'atomoxétine et 18 % avec la guanfacine à action prolongée. L'effet obtenu en traitement aigu avec les stimulants ou l'atomoxétine était généralement maintenu à plus long terme et le traitement médicamenteux était bien toléré. La guanfacine semblait moins bien tolérée que les autres produits. Chez 3 % des enfants, le traitement à la guanfacine a été interrompu en raison d'effets indésirables cardio-vasculaires, contre moins de 1 % dans l'étude sur la dexamphétamine et 0 % dans l'étude sur l'atomoxétine. Des études à long terme comparant directement les différents stimulants disponibles en termes d'efficacité et d'innocuité sont nécessaires. Les quelques études contrôlées par placebo évaluant l'effet de l'arrêt du traitement médicamenteux contre l'ADHD suggèrent que les récurrences chez les enfants sont moins nombreuses lorsque le traitement médicamenteux est poursuivi (jusqu'à 18 mois dans les études), mais même dans le groupe placebo, on observe une absence de récurrences chez un certain nombre d'enfants^b.

- a. La méta-analyse incluait 4 études ouvertes et 5 RCT en double aveugle (n=2.762, âge de 6 à 16 ans, durée des études de 3 à 12 semaines). On n'a pas observé de différence entre le méthylphénidate et l'atomoxétine en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire de la méta-analyse, à savoir le score symptomatique obtenu sur un questionnaire ADHD destiné aux parents (DMS=0,09; IC à 95 % -0,08 à 0,26; p=0,26), même lorsque seules les RCT en double aveugle étaient incluses dans l'analyse (DMS=0,08; IC à 95 % -0,04 à 0,21, p=0,20). On n'a pas non plus observé de différence entre les deux produits en ce qui concerne le taux d'abandon (RR= 1,22; IC à 95 % 0,87 à 1,71). Une analyse de sous-groupe de 3 RCT (n=709, 2 études ouvertes et 1 en double aveugle) a observé un meilleur résultat avec le méthylphénidate OROS (dose quotidienne de 1,01 mg/kg en moyenne) qu'avec l'atomoxétine (dose quotidienne de 1,08 à 1,5 mg/j en moyenne) (DMS=0,32; IC à 95 % 0,12 à 0,53; p<0,002). On n'a pas constaté de différence entre l'effet du méthylphénidate à courte action et celui de l'atomoxétine (DMS=-0,04; IC à 95% -0,19 à 0,12; p=0,64)⁶.
- b. Une RCT en double aveugle a randomisé 62 enfants entre 6 et 11 ans ayant répondu à un traitement par amphétamine, entre la poursuite du traitement à l'amphétamine et le passage à un placebo. 71 % des enfants étant passés au placebo, contre 29 % des enfants continuant à prendre l'amphétamine, ont arrêté le traitement durant l'année suivante (p<0,001). Chez les enfants qui continuaient à prendre de l'amphétamine, on est passé à un placebo (en simple aveugle) 15 mois après le début de l'étude, après quoi les symptômes se sont légèrement mais pas significativement aggravés selon l'enseignant, et ne se sont pas aggravés selon les parents. Deux études ont évalué le risque de récurrences suite à l'arrêt du traitement à l'atomoxétine. Les études portaient sur une même population de base, à savoir 416 enfants ayant répondu à un traitement de courte durée (12 semaines) à l'atomoxétine. Dans un premier temps, les enfants ont été randomisés entre la poursuite du traitement à l'atomoxétine et le passage à un placebo (RCT en double aveugle) puis suivis pendant 9 mois. Les enfants qui continuaient à

prendre de l'atomoxétine après 12 mois ont à nouveau été randomisés entre l'atomoxétine et un placebo, puis suivis pendant 6 mois dans une deuxième RCT en double aveugle. Dans la première RCT, 21 % des enfants du groupe atomoxétine ont récidivé (augmentation des symptômes jusqu'à 90 % du score mesuré à la base) contre 37 % dans le groupe placebo ($p < 0.001$); dans la deuxième RCT, on a constaté 2,5 % de récurrences dans le groupe atomoxétine, contre 12 % dans le groupe placebo (RR = 5,6; IC à 95 % 1,2 à 25,6). L'atomoxétine garde donc un effet significativement meilleur, bien que le taux de réponse dans le groupe placebo soit remarquablement élevé (88 %)⁶.

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement non médicamenteux chez les adultes?

Une synthèse méthodique de traitements chez des adultes atteints d'ADHD a trouvé 4 études ayant comparé l'effet de la psychothérapie (thérapie comportementale dialectique; thérapie comportementale et cognitive; thérapie cognitive; hypnothérapie; métacognition) avec un groupe témoin (pas de traitement; psychoéducation; discussions de groupe; relaxation + psychoéducation). Seule l'hypnothérapie n'était pas associée à un effet significatif sur les symptômes ou le fonctionnement général^a.

- a. Les 4 études incluaient au total 689 patients (âgés en moyenne de 32 à 45 ans, durée des études de 12 semaines à 12 mois). Deux études, 1 concernant la thérapie comportementale et cognitive (TCC) chez 86 patients et 1 concernant la thérapie métacognitive (MCT)* chez 61 patients, ont rapporté le changement de score sur un questionnaire relatif aux symptômes d'ADHD. Toutes deux ont constaté un meilleur résultat dans le groupe d'intervention que dans le groupe témoin (TCC différence moyenne -5,8, IC à 95 % -10,3 à -1,3; MCT différence moyenne -4,8, IC à 95 % -8,7 à -0,88). Deux études ont rapporté le score sur l'échelle *Clinical Global Impression Scale*. L'étude de Safren et al. ayant comparé la TCC avec un groupe témoin ($n=86$) a constaté un bénéfice significatif (différence moyenne -0,6; IC à 95 % -0,99 à -0,21). L'étude de Virta et al. ayant comparé la TCC, la TC et l'hypnothérapie avec un groupe témoin ($n=38$) n'a pas observé d'effet significatif. Deux études, 1 concernant la thérapie comportementale dialectique** ($n=51$) et l'étude de Virta et al., ont rapporté l'effet sur la qualité de vie. Seule la thérapie comportementale dialectique était associée à un bénéfice significatif ($p < 0,05$, pas de chiffres)¹².

* La thérapie métacognitive est une forme de thérapie comportementale et cognitive qui vise à modifier la façon dont les gens conçoivent le fait d'avoir des problèmes.

** La thérapie comportementale dialectique a pour objectif l'apprentissage de diverses aptitudes permettant de réagir optimalement aux problèmes. Les patients apprennent à prendre conscience de la façon dont ils réagissent, pensent et ressentent les choses, et à y réagir de manière effective.

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux chez les adultes?

Une synthèse méthodique de traitements médicamenteux chez des adultes atteints d'ADHD incluait 29 études cliniques en double aveugle (avec le méthylphénidate, les amphétamines, l'atomoxétine). Tous les produits étaient associés à une diminution significative des symptômes d'ADHD, en comparaison avec le placebo, mais également à davantage d'effets indésirables^{a,12}. Il manque encore beaucoup

de données concernant la qualité de vie, mais surtout concernant l'innocuité à long terme.

- a. Six RCT en double aveugle (n=1.244, durée 2-20 semaines, âge moyen 22 à 40 ans) ont étudié l'effet de l'amphétamine. La différence par rapport au placebo était statistiquement significative au niveau de l'échelle *ADHD Rating Scale* (différence moyenne= -9,06; IC à 95 % - 10,37 à -7,76) et du score sur l'échelle *Clinical Global Impression Scale* (OR= 4,24, IC à 95 % 3,20 à 5,62). Une étude a également évalué l'effet sur la qualité de vie et a constaté que la dexamphétamine était associée à une plus grande amélioration, statistiquement significative, que le placebo, bien que le groupe placebo obtienne un meilleur score au niveau du critère "j'ai connu plus de bons jours que de mauvais jours ces dernières semaines". Cinq études ont rapporté le nombre total d'effets indésirables, parmi lesquelles 4 études ont constaté un plus grand risque avec les amphétamines, par rapport au placebo (OR variant de 2,2 à 5,6). On a constaté 1 AIT éventuel dans le groupe amphétamine¹².

Quinze RCT en double aveugle (n=2.226, durée de 1 jour à 24 semaines, âge moyen de 31 à 40 ans) ont étudié l'effet du méthylphénidate. La différence par rapport au placebo était statistiquement significative au niveau de l'échelle *ADHD Rating Scale* (différence moyenne - 7,71 (IC à 95 % -11,55 à -3,87) et de l'amélioration générale selon l'échelle *Clinical Global Impression Scale* (différence moyenne= -0,51, IC à 95 % -0,71 à -0,31). On n'a pas mesuré la qualité de vie. Deux études ont rapporté le nombre de patients présentant des effets indésirables; toutes deux ont constaté un risque accru avec la dexamphétamine. On a observé 1 AVC dans le groupe prenant du méthylphénidate¹².

Neuf RCT en double aveugle (n=2.251, durée de 1 jour à 26 semaines, âge moyen de 22 à 38 ans) ont étudié l'effet de l'atomoxétine. La différence par rapport au placebo était statistiquement significative au niveau de l'échelle *ADHD Rating Scale* (différence moyenne= - 3,71, IC à 95 % -6,02 à -1,40) et de l'amélioration générale selon l'échelle *Clinical Global Impression Scale* (différence moyenne= -0,33, IC à 95 % -0,45 à -0,21). La qualité de vie avait davantage amélioré avec l'atomoxétine qu'avec le placebo (différence moyenne= 4,21, IC à 95 % 1,95 à 6,47). Une étude a rapporté un cas de fibrillation auriculaire avec l'atomoxétine. Deux études ont rapporté le nombre de patients présentant des effets indésirables, et l'une de ces études a constaté un risque plus élevé avec l'atomoxétine (différence à la limite de la signification) (OR=1,07; IC à 95 % 1,0 à 2,8)¹².

Y a-t-il de nouvelles données concernant les effets indésirables liés au traitement médicamenteux?

Comme on le mentionnait déjà dans la Fiche de transparence, les risques cardio-vasculaires liés à l'utilisation de stimulants centraux dans le traitement de l'ADHD suscitent des inquiétudes depuis quelques années. Concernant cette problématique, plusieurs études de cohorte rétrospectives menées à grande échelle, incluant des critères d'évaluation clinique, ont été publiées. Les résultats sont rassurants: l'utilisation à court terme de stimulants centraux (principalement le méthylphénidate, l'amphétamine, l'atomoxétine) chez les enfants et les adultes n'est pas associée à un risque accru d'accidents cardio-vasculaires sévères¹³⁻¹⁸. De telles études ne permettent pas de détecter un risque légèrement accru¹⁹, mais s'il existe un risque accru, celui-ci sera très faible en termes absolus. Le risque plus faible d'accidents cardio-vasculaires chez les consommateurs de stimulants, par rapport aux non-consommateurs, peut refléter un biais, dans le sens où l'on ne prescrira pas de stimulants aux patients présentant un risque accru de tels accidents¹⁵. Les études avaient un suivi d'assez courte durée (1,3 à 2,1 ans) et ne se basaient pas sur les

données de la consommation mais sur les données de la prescription. Davantage d'études sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une utilisation prolongée de stimulants²⁰.

Une synthèse de la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* a étudié les informations fournies par l'ensemble des études cliniques portant sur l'atomoxétine (8.417 enfants et 2.170 adultes). Il ressort de cette analyse que 6 à 12 % des enfants et des adultes prenant de l'atomoxétine présentaient une augmentation cliniquement significative de la pression artérielle (≥ 15 -20 mmHg) et/ou de la fréquence cardiaque (≥ 20 battements/min). Cette augmentation persistait ou s'aggravait progressivement chez 15 à 32 %. Selon l'avis de la *MHRA*, l'atomoxétine ne peut pas être utilisée chez les patients présentant des troubles cardio-vasculaires ou vasculaires cérébraux sévères^{21,22}.

Les avis de la *FDA* préconisant de ne pas utiliser les stimulants centraux et l'atomoxétine chez les patients à risque cardio-vasculaire et de surveiller de manière répétée la fréquence cardiaque et la pression artérielle, restent inchangés²³.

Références

1. Young JL. Siblings of adolescents with ADHD who themselves have ADHD are more likely to have psychiatric comorbidities than are unaffected siblings or controls without ADHD. *Evid Based Ment Health* 2011;14:90. Comment on: Yang LK, et al. Psychiatric comorbidities in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and their siblings. *Can J Psychiatry* 2011;56:281-92.
2. Tannock R. ADHD is associated with an increased risk of written-language disorder. *EBMH* 2012;15:36. Comment on: Yoshimasu K, et al. Written-language disorder among children with and without ADHD in a population-based birth cohort. *Pediatrics*. Published online first: 22nd August 2011. doi:10.1542/peds.2010-2581.
3. Gillies D, Sinn JKH, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD007986. DOI: 10.1002/14651858.CD007986.pub2.
4. Geller B. An omega-3 for ADHD shows promise. *Journal Watch Psychiatry* September 12, 2011. Comment on: Bloch MH, Quawasmi A. Omega-3-fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011 Aug 16; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2011.06.008>).
5. Richardson AJ. Review: omega-3 fatty acids produce a small improvement in ADHD symptoms in children compared with placebo. Bloch MH, Quawasmi A. Omega-3-fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-

deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:991-1000.

6. Charach A, Dashti B, Carson P, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: effectiveness of treatment in at-risk preschoolers; long-term effectiveness in all ages; and variability in prevalence, diagnosis, and treatment. AHRQ publication No. 12-EHC003EF, October 2011.

7. Zwi M, Jones H, Thorgaard C, York A, Dennis JA. Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD003018. DOI:10.1002/14651858.CD003018.pub3.

8. Thompson MJ. Provision of brief paediatrician training and computer-assisted medication management does not improve symptoms in children with ADHD. *EBMH* 2011;14:113. Comment on: Lavigne JV, et al. Computer-assisted management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2011;128:e46-53.

9. Geller B. For ADHD, long-acting methylphenidate is better than atomoxetine. *Journal Watch Psychiatry* December 22, 2011. Comment on: Hanwella R et al. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011;11:176. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/11/176>

10. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011;11:176. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/11/176>

11. Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, Yeung E, Ma J, Raina P, Schachar R. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effectiveness of Treatment in At-Risk Preschoolers; Long-Term Effectiveness in All Ages; and Variability in Prevalence, Diagnosis, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 44. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. MME2202 290-02-0020.) AHRQ Publication No. 12-EHC003-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

12. Nuwwareh S et al. Pharmacological and non-pharmacological therapies for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: systematic review and meta-analysis of clinical evidence [internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011-09-16 [online]. Available from http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/sept-2011/RE0026_ADHD_in%20adults_e.pdf

13. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011;365:1896-904.

14. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* 2011;306:2673-83.

15. Schwenk TL. No excess risk for cardiac events with ADHD medications in adults. *Journal Watch General Medicine* January 10, 2012. Comment on: Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* 2011;306:2673-83.
16. Elia J. Stimulant treatment in healthy young people with ADHD is not associated with increased risk of cardiovascular events. *Evid Based Ment Health* 2010;15:56. Comment on: Olfson M, et al Stimulants and cardiovascular events in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:147-56.
17. Winterstein Ag, Gerhard T, Kubilis P, et al. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e4627 doi:10.1136/bmj.e4627 (Published 18 July 2012).
18. Devlin JJ, Punja M, Kazzi ZN. Cardiovascular events in adults taking medications for ADHD. *JAMA* 2012;307:1485-6.
19. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Pharmacovigilance: risque cardiovasculaire des stimulants centraux utilisés dans l'ADHD. *Folia Pharmacotherapeutica* 2012;39:45.
20. Winterstein AG. Use of ADHD drugs in children and young adults does not increase risk of serious cardiovascular adverse events. *Evid Based Ment Health* 2012;15:43. Comment on: Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011;365:1896-904.
21. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON140590>
22. Anonymous. Atomoxetine contraindicated in severe cardiac disorders. *Drug Ther Bull* 2012;50:28-9.
23. FDA Drug safety communication: safety review update of medications used to treat attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and young adults [11-01-2011].

Prise en charge de l'ADHD

(date de recherche jusqu'au 1er septembre 2011)

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux chez les enfants?

Une synthèse méthodique de la *Cochrane Collaboration* n'a pas trouvé d'études randomisées sur l'effet de l'acupuncture chez les enfants et les adolescents atteints d'ADHD¹.

Il ressort des résultats d'une étude de petite taille menée auprès de 100 enfants entre 4 et 8 ans atteints d'ADHD, qu'un régime restrictif de 5 semaines, dans lequel certains éléments nutritionnels ont été supprimés, peut avoir un effet positif sur les symptômes². Cette étude présente toutefois quelques limites susceptibles de biaiser les résultats, telles que l'évaluation subjective non en aveugle par les parents et le médecin, la participation volontaire à une intervention qui présuppose que les parents et l'enfant soient motivés, et l'absence d'un traitement placebo. On ignore également les conséquences à plus long terme d'un régime restrictif sur les symptômes d'ADHD et sur l'état nutritionnel de l'enfant. En cas de régime d'élimination, une surveillance professionnelle est nécessaire pour veiller à éviter des déficits nutritionnels^{3,4}.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux chez les enfants?

Les sources consultées ne proposent pas de nouvelles données.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables liés au traitement médicamenteux chez les enfants atteints d'ADHD?

Tout comme le méthylphénidate, l'atomoxétine ralentit elle aussi la croissance chez les enfants, en particulier durant la première année de traitement^a. Les auteurs recommandent de vérifier la taille de l'enfant lors de chaque renouvellement de la prescription, et en cas de ralentissement manifeste de la croissance, il convient d'envisager une interruption du traitement ou une réduction de la dose.

Les cliniciens sont réticents en ce qui concerne l'usage de stimulants chez les enfants atteints d'ADHD ou de troubles caractérisés par des tics, car ils craignent une aggravation des tics. Les preuves disponibles ne révèlent pas d'augmentation des tics chez les enfants traités par le méthylphénidate ou l'atomoxétine^b. Une étude a toutefois rapporté une augmentation des tics avec une dose élevée de dexamphétamine (30 à 45 mg/j). L'étude était de courte durée (3 semaines) et il n'est pas clair si l'aggravation se maintient en cas de prolongement du traitement. Certaines études avaient comme limites méthodologiques une population réduite et un rapport sélectif des résultats.

Suite à une réévaluation des effets indésirables du méthylphénidate, l'agence européenne des médicaments a demandé en 2009 une harmonisation au niveau de toute l'Union européenne de la notice de tous les médicaments à base de méthylphénidate, les notices devant désormais contenir des informations sur le profil

d'innocuité. Il est demandé au médecin de vérifier, avant d'instaurer un traitement, si des problèmes sont survenus au niveau de la tension ou du pouls et s'il y a eu des troubles psychiatriques, et d'effectuer un contrôle régulier au cours du traitement. Il est également demandé d'interrompre le traitement au moins 1 fois par an et d'effectuer un suivi de la taille et du poids des patients⁷.

- a. Une synthèse méthodique de la littérature incluant des études de cohorte avec le méthylphénidate a trouvé 4 études qui ont comparé la croissance d'enfants atteints d'ADHD prenant du méthylphénidate avec la croissance d'enfants atteints d'ADHD ne prenant pas de stimulants ou avec celle d'enfants ne présentant pas d'ADHD⁵. Trois études ont révélé un ralentissement de la croissance variant de 1 à 1,5 cm par an. Parmi les 7 études qui ont utilisé une population générale comme groupe-témoin, 3 ont révélé un ralentissement significatif de l'ordre de 1 cm durant la première année et un retard de 3,3 cm après 4 ans. Quelques autres études de cohorte ont été publiées après cette synthèse de la littérature et présentaient des résultats hétérogènes.
Sept études ont vérifié si l'arrêt du traitement au méthylphénidate permettait de rattraper le retard de croissance. Quatre études ont effectivement constaté un mouvement de rattrapage qui s'étendait sur 2 ans dans les études mentionnant la durée. Sept études cas-témoins ont comparé la taille d'adultes atteints d'ADHD qui avaient pris du méthylphénidate, avec celle d'adultes sans ADHD. Aucune étude n'a pu démontrer une différence statistiquement significative. Cinq études ont observé une normalisation de la croissance au fil des ans, malgré la poursuite du traitement au méthylphénidate. Plusieurs études ont démontré qu'une dose plus élevée de méthylphénidate était associée à un plus grand ralentissement de la croissance.
Les effets de la dexamphétamine sur la croissance sont comparables à ceux du méthylphénidate.
Deux méta-analyses ont été trouvées au sujet de l'atomoxétine: la première révélait un retard de 2,7 cm en moyenne chez des enfants de 6 à 7 ans après deux ans de traitement; la seconde observait un retard de 0,44 cm chez des enfants de 6 à 16 ans. Le ralentissement était le plus prononcé après 18 mois de traitement, après quoi il diminuait⁵.

- b. La synthèse méthodique ne proposait qu'une discussion séparée des études⁶. On a trouvé trois études avec le méthylphénidate (n=227, durée de traitement de 2 à 16 semaines, dose de max. 45 mg/j ou 0,5 mg/kg) dans lesquelles on n'a pas constaté d'aggravation des tics. Une étude de petite taille a étudié la dexamphétamine (max. 45 mg) chez 20 enfants pendant 3 semaines et a observé une augmentation significative des tics durant la 2^e et la 3^e semaine de traitement dans la première cohorte de 10 enfants, mais pas dans la deuxième cohorte de 6 enfants ou dans la troisième cohorte de 4 enfants. Il se pourrait que le nombre de patients soit trop restreint pour pouvoir démontrer une différence. L'étude menée avec l'atomoxétine (n=148, âge 7-17 ans, dose située entre 0,5 et 1,5 mg/kg/j, durée de 18 semaines) a constaté une plus grande amélioration avec l'atomoxétine mais la différence par rapport au placebo n'était pas significative (p=0,06). Le taux d'abandon était important dans cette étude: 62,5% du groupe placebo et 50% du groupe atomoxétine avaient arrêté le traitement en raison d'un manque d'effet⁶.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement combiné chez l'enfant?

Il ressort d'une étude de petite taille que l'ajout d'une thérapie comportementale à l'atomoxétine pendant 8 semaines n'a pas d'effet positif sur le comportement en classe des enfants atteints d'ADHD^a.

- a. RCT incluant 56 enfants entre 6 et 12 ans, atteints d'une forme modérément sévère d'ADHD. L'usage de médicaments contre l'ADHD était autorisé, mais l'étude n'incluait pas les enfants dont la réponse à l'atomoxétine s'était révélée insuffisante dans le passé. 37% des enfants n'avaient encore jamais utilisé de stimulants. Le traitement avec l'atomoxétine ou avec l'association 'atomoxétine+thérapie comportementale' a été administré pendant 8 semaines en non aveugle. La thérapie comportementale comprenait un entraînement des parents, l'apprentissage d'aptitudes sociales à l'enfant et l'enregistrement du comportement en classe par l'enseignant. On n'a pas observé de

différence entre la monothérapie à l'atomoxétine et la thérapie combinée en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire, à savoir le nombre d'infractions au règlement de la classe telles qu'observées par un collaborateur de l'étude qui était en aveugle de la randomisation. En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires suivants, on n'a pas observé de différence entre la monothérapie et la thérapie combinée: comportement dérangeant selon le jugement de l'enseignant, aptitudes sociales, « impairment » et effets indésirables liés au traitement. On a toutefois observé un meilleur résultat avec la thérapie combinée en ce qui concerne les critères d'évaluation « attention selon les parents », « comportement problématique » et « prestations académiques »⁸.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux chez l'adulte?

Il ressort d'une méta-analyse de la *Cochrane Collaboration* que les amphétamines ont un effet statistiquement significatif à court terme sur les principaux symptômes des patients atteints d'ADHD (durée moyenne des études: 8 semaines), mais qu'elles n'aboutissent pas à une meilleure observance thérapeutique que le placebo; le taux d'abandon est plus élevé en raison des effets indésirables^a. Dans des études comparatives, les amphétamines ne se sont pas avérées plus efficaces que la guanfacine, le modafinil ou la paroxétine.

- a. La synthèse de *Cochrane* incluait 7 études contrôlées par placebo portant au total sur 1.091 patients (55% d'hommes, âge moyen de 37 ans, durée des études de 2 à 20 semaines)⁹. Les médicaments étudiés étaient la dexamphétamine (10 à 22 mg/j), la lisdexamphétamine (30 à 70 mg/j) et des "mixed amphetamine salts" (20 à 60 mg/j). Les amphétamines aboutissaient chez davantage de patients à une diminution des symptômes d'au moins 30% (ES=1,43; IC à 95% 1,04 à 1,97) et aboutissaient plus souvent à une amélioration selon le jugement général de la personne traitante (ES=2,30; IC à 95% 1,84 à 2,88). Le risque d'abandon en raison d'effets indésirables était toutefois plus élevé qu'avec le placebo (RR=3,03; IC à 95% 1,52 à 6,05) et les amphétamines ne permettaient pas d'améliorer l'observance thérapeutique. Trois études ont également comparé les amphétamines à une autre substance active: elles n'étaient pas associées à une plus grande amélioration des symptômes que la guanfacine, le modafinil ou la paroxétine⁹.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement combiné chez l'adulte?

D'après une étude randomisée, l'association d'une thérapie comportementale et cognitive à un traitement médicamenteux de l'ADHD chez des adultes présentant des symptômes résiduels et de la comorbidité (principalement dépression et anxiété) entraînait une amélioration considérable. L'amélioration ne concerne pas seulement les symptômes d'ADHD mais aussi les phénomènes d'anxiété et de dépression, le contrôle des émotions, le fonctionnement social et le comportement antisocial^a.

- a. Une RCT menée auprès de 54 adultes atteints d'ADHD (âge moyen de 34 ans) a comparé une thérapie comportementale et cognitive en groupe (15 séances) avec les soins habituels. Les participants prenaient des médicaments ADHD (méthylphénidate, dose moyenne de 60,5 mg) depuis 1 mois ou plus, et continuaient à les prendre durant la période de l'étude. Trois participants sur quatre ont terminé l'étude. L'effet était statistiquement significatif dans la période de suivi après trois mois, que ce soit pour les résultats auto-rapportés ou pour les symptômes d'ADHD, ou encore pour le fonctionnement global selon un évaluateur indépendant. Les *effect sizes* révélaient un effet modéré à important (entre 0,58 pour l'hyperactivité/impulsivité et 1,46 pour le score total sur une échelle d'auto-évaluation de l'ADHD)¹⁰.

Références

1. Li S, Yu B, Zhou D, He C, Kang L, Wang X, Jiang S, Chen X. Acupuncture for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD007839. DOI:10.1002/14651858.CD007839.pub
2. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:494-503.
3. Geller B. Dieting to end ADHD. *J Watch Psychiatry* February 28, 2011. Comment on: Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:494-503.
4. Ghuman JK. Restricted elimination diet for ADHD: the INCA study. *Lancet* 2011;377:446-8.
5. Rédaction Prescrire. Méthylphénidate: retards de croissance staturo-pondérale. *La Revue Prescrire* 2011;31:108-109.
6. Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD007990. DOI:10.1002/14651858.CD007990.pub2.
7. Rédaction Prescrire. Méthylphénidate: un amphétaminique à ne manier qu'avec beaucoup de précautions. *La Revue Prescrire* 2011;31:263.
8. Caballero J. Adding 8 weeks of behavioural therapy to atomoxetine does not improve classroom behaviour in children with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2011;14:83. Comment on: Waxmonsky JG, et al. Effects of atomoxetine with and without behaviour therapy on the school and home functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1535-51.
9. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD007813. DOI:10.1002/14651858.CD007813.pub2.
10. Yager J. Adjunctive CBT for persistent ADHD and comorbid symptoms in adults. *J Watch Psychiatry* August 22, 2011. Comment on: Emilsson B et al. Cognitive behaviour therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: A randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2011;11:116.

Prise en charge de l'ADHD

Décembre 2010

Messages essentiels

- Les études d'efficacité des médicaments dans la prise en charge de l'ADHD utilisent des critères de sélection stricts. Il est dès lors nécessaire d'inciter à la prudence lors d'extrapolation à des enfants présentant des symptômes moins prononcés.
- Une évaluation multidisciplinaire est nécessaire pour sélectionner les enfants présentant un problème; cette évaluation peut aussi dépister les cas fréquents de co-morbidité.
- Très peu d'études contrôlées évaluent les mesures diététiques et non médicamenteuses à prendre chez l'enfant et les rares études nous procurent trop peu d'arguments pour être concluantes quant à leur efficacité. Une thérapie comportementale donnée aux parents est cependant bénéfique. En cas de co-morbidité, une approche non médicamenteuse est utile.
- L'effet du méthylphénidate et de l'atomoxétine a été prouvé sur les symptômes principaux en cas d'ADHD, du moins à court terme, chez des enfants ayant un diagnostic précis. Des études complémentaires concernant l'efficacité à long terme sont souhaitables.
- D'autres substances ont été moins bien étudiées (dexamphétamine) ou ont potentiellement plus d'effets indésirables (antidépresseurs tricycliques, clonidine, bupropion, modafinil).
- Concernant le traitement de l'ADHD chez l'adulte, des études complémentaires, contrôlées et comparatives et surtout de plus longue durée, sont nécessaires.

Les fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web www.cbip.be

Table des matières

Résumé et conclusions	3
1. Définition et épidémiologie	6
2. Evolution naturelle – Objectif du traitement	8
3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents et quelles sont les échelles utilisées dans les études pour l'évaluation du traitement?.....	9
4. Traitement de l'ADHD chez l'enfant	10
4.1. Efficacité du traitement non médicamenteux	10
4.2. Efficacité du traitement médicamenteux	14
4.3. Etudes comparatives entre les traitements combinés et la monothérapie	29
4.4. Etudes comparatives entre traitements non médicamenteux et médicamenteux.....	32
5. Traitement de l'ADHD chez l'adulte.....	34
6. Effets indésirables, contre-indications, et interactions cliniquement pertinentes	37
7. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans l'ADHD	39
Références	40

Résumé et conclusions

L'ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), également appelé «syndrome d'hyperactivité et de manque d'attention», est une de ces «nouvelles affections», où la limite entre normalité et maladie comporte toujours des éléments subjectifs. La prévalence rapportée est très variable (4-26%) du fait que les critères diagnostiques utilisés diffèrent fortement selon les études épidémiologiques.

Des critères de sélection stricts sont utilisés dans toutes les études concernant l'efficacité de la prise en charge d'ADHD. Les conclusions de ces études ne peuvent toutefois pas être tout simplement extrapolées au grand groupe d'enfants ayant des symptômes moins prononcés. C'est pourquoi il est recommandé de ne pas instaurer un traitement avant la confirmation du diagnostic par une évaluation multidisciplinaire. Toutefois, la tâche du praticien est rendue fort difficile par le manque de centres de référence et les longues listes d'attente. De plus, la pression des parents et de l'école est souvent grande. Une des possibilités, lorsqu'il existe des indices d'ADHD, est d'instaurer déjà un traitement médicamenteux en attendant un examen multidisciplinaire. Il faut cependant être conscient que le traitement d'essai n'est pas sans risques. Il faut également tenir compte du fait que l'évaluation de l'effet par les parents et le médecin traitant comprend toujours des éléments subjectifs. En fonction des connaissances actuelles, nous devons considérer le traitement de l'ADHD comme un traitement symptomatique: le but est d'obtenir un minimum de surcharge pour l'enfant et son environnement et de diminuer le risque de problèmes d'apprentissage et de problèmes relationnels. Les capacités des différentes personnes concernées sont donc déterminantes quant à la nécessité de traiter ou non.

Les preuves concernant la prise en charge non médicamenteuse de l'ADHD sont peu convaincantes. Parmi les interventions psychosociales, on retrouve uniquement des études randomisées concernant le traitement comportemental. Ces études ne montrent aucun avantage de ce traitement lorsque celui-ci est donné à l'enfant. Une thérapie comportementale donnée aux parents est cependant bénéfique. Le traitement non médicamenteux complémentaire est utile chez les enfants avec co-morbidité. Ceci confirme à nouveau l'importance d'une évaluation multidisciplinaire. Aucun fondement suffisant des théories et interventions diététiques pourtant très populaires n'a été retrouvé.

Les données concernant le traitement médicamenteux sont assez convaincantes, la question restant néanmoins de savoir à quel enfant prescrire ou non un médicament. Les principales constatations sont les suivantes:

- Les médicaments utilisés dans l'ADHD chez l'enfant ont été étudiés principalement à partir de l'âge de 5 ans. La plupart des études ne sont toutefois que de courte durée. Les études contrôlées concernant la durée nécessaire du traitement ou concernant l'utilité d'une interruption temporaire du traitement médicamenteux sont rares.
- Le méthylphénidate est la substance qui a été la plus souvent étudiée et a un effet sur les symptômes principaux de l'ADHD. L'hypothèse d'une meilleure observance thérapeutique en cas d'utilisation du méthylphénidate à libération prolongée (qui serait de ce fait plus efficace que la forme classique) n'a pas été confirmée par des études contrôlées.
- En Belgique, la dexamphétamine n'est disponible que sous forme magistrale. La substance a été moins bien étudiée que le méthylphénidate, mais selon les études disponibles elle diminuerait également l'hyperactivité.
- L'atomoxétine est un médicament plus récent. Les études déjà publiées montrent un effet favorable à court terme sur les symptômes principaux de l'ADHD. Des études complémentaires sur l'efficacité à long terme et surtout sur l'innocuité sont souhaitables.
- En ce qui concerne l'utilisation des antidépresseurs, des études contrôlées ont surtout été faites avec les antidépresseurs tricycliques. Chez l'enfant avec co-morbidité de troubles d'anxiété ou de dépression, leur utilisation peut être envisagée dans un environnement spécialisé, après avoir mis en balance les bénéfices et les risques. La prudence est également de rigueur pour la clonidine. Aucune étude avec les ISRS n'a été retrouvée.
- Le manque de données concernant l'efficacité et l'innocuité des antihypertenseurs centraux clonidine et guanfacine ne nous permet pas de les prescrire en routine en cas d'ADHD.
- L'ADHD ne figure pas comme indication dans la notice belge du modafinil et du bupropion mais ces derniers ont toutefois fait l'objet d'études à court terme. La prudence est de rigueur en raison d'effets indésirables graves possibles.
- Il y a trop peu d'études disponibles pour pouvoir se prononcer quant à d'éventuelles différences d'efficacité entre les différents médicaments: tous les produits provoquent des effets indésirables dont il faut tenir compte lors du choix du traitement. Des études concernant un avantage éventuel de l'association de plusieurs médicaments dans le traitement de l'ADHD font également défaut.

Les études concernant l'association d'un traitement non médicamenteux et d'un traitement médicamenteux sont limitées et de faible qualité. Il ressort des données disponibles que l'ajout d'un traitement non médicamenteux n'apporte pas d'effet supplémentaire au traitement médicamenteux.

En ce qui concerne l'ADHD chez l'adulte, la controverse est encore plus importante que chez l'enfant. Aucune étude n'a été retrouvée concernant l'effet

d'un traitement non médicamenteux chez l'adulte atteint d'ADHD. Des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir se prononcer quant à l'effet des médicaments.

La version imprimée de la Fiche de transparence ne mentionne pas l'argumentation scientifique détaillée. Vous trouverez sur le site Web www.cbip.be une version longue reprenant toutes les données.

1. Définition et épidémiologie

Le syndrome d'hyperactivité et de manque d'attention («attention deficit hyperactivity disorder» ou ADHD) se situe parmi les troubles du comportement les plus souvent diagnostiqués chez l'enfant et l'adolescent¹. Minimal Brain Dysfunction (MBD) est le terme utilisé antérieurement pour l'ADHD. Les trois symptômes principaux de l'ADHD sont l'hyperactivité (désorganisation et niveau d'activité excessif), l'inattention (problème de concentration) et un comportement impulsif. Selon la classification DSM-IV, l'ADHD comporte trois sous-types^{1,2,3}:

- L'ADHD du type inattention prédominante: ce sous-type est principalement caractérisé par une inattention, avec e.a. les symptômes suivants: manque d'attention pour les détails, difficultés à rester attentif, problèmes concernant l'organisation de tâches, tendance à l'oubli.
- L'ADHD du type hyperactivité-impulsivité prédominante: ce sous-type est principalement caractérisé par une hyperactivité et une impulsivité, avec e.a. les symptômes suivants: mouvements incessants des pieds ou des mains, le fait de se lever souvent en classe, de bavarder sans arrêt, de déranger ou d'interrompre les autres. Ce type est parfois également appelé trouble hyperactif ou impulsif.
- L'ADHD de type combiné: ce sous-type associe une inattention et une hyperactivité/impulsivité. Dans les formes plus sévères de ce type combiné, on parle parfois également de «syndrome hyperkinétique (SHK)».

Pour pouvoir poser un diagnostic, des symptômes de troubles de l'attention ou d'hyperactivité ne sont pas suffisants: il faut que les symptômes principaux apparaissent plus fréquemment et soient plus graves que la normalité, compte tenu du niveau de développement de l'enfant⁴. De plus, les symptômes doivent être présents depuis au moins six mois et doivent être apparus avant l'âge de sept ans. Ils doivent également apparaître à au moins deux endroits différents (p.ex. à l'école et à la maison); ils doivent déranger fortement le comportement social et ne peuvent pas être attribués à une autre pathologie psychique ou à un trouble du développement^{1,2,4}.

Les critères de diagnostic de l'ADHD ont déjà été modifiés à plusieurs reprises et la définition de l'ADHD comme maladie fait encore l'objet de discussions¹. Les critères de diagnostic actuels de l'ADHD sont validés pour les enfants de plus de six ans. Bien que l'existence d'un ADHD chez les enfants plus jeunes tende peu à peu à être prouvée, un diagnostic reste actuellement encore empirique dans ce groupe d'âge^{1,5}.

Le diagnostic d'ADHD doit être basé sur une évaluation faite par des experts dans le domaine de l'ADHD. De plus, les enfants, les parents, le personnel soignant et l'école doivent être impliqués. Chez l'enfant avec suspicion de comorbidité, il est conseillé de faire une évaluation multidisciplinaire (psychologues et assistants sociaux)². Une telle évaluation est très importante du fait qu'une comorbidité est souvent présente chez les enfants atteints d'ADHD (voir 2) et nécessite une approche spécifique.

La prévalence rapportée de l'ADHD varie en fonction des critères de diagnostic utilisés ainsi que de la population étudiée⁴. La prévalence est surestimée lorsqu'un dérangement du comportement n'est pas pris en compte⁶. Dans une revue systématique, les estimations chez des enfants de 6 à 12 ans variaient entre 4,2 et 26%⁷; la plupart des estimations se situe entre 5 et 10%¹. L'ADHD survient trois à quatre fois plus fréquemment chez les garçons que chez les filles⁴. Les filles atteintes d'ADHD ont moins de chance d'être orientées vers des centres spécialisés que les garçons⁶.

En ce qui concerne la problématique de l'ADHD chez l'adulte, voir 5.

2. Evolution naturelle – Objectif du traitement

Les symptômes de l'ADHD diminuent avec l'âge, mais d'après les résultats d'études prospectives, ils sont encore présents au cours de l'adolescence chez 22 à 85% des enfants diagnostiqués initialement, et chez 4 à 50% ils sont également présents à l'âge adulte⁷. Dans des études de suivi il a été constaté que l'ADHD s'accompagne souvent d'autres troubles psychiques définis dans la classification DSM-IV, tels un trouble oppositionnel avec provocation (oppositional defiant disorder, 35%), un trouble du comportement (conduct disorder, 26%), de l'anxiété (26%) et une dépression (18%)^{1,7}. De même, des troubles d'apprentissage et des tics sont fréquents chez des enfants atteints d'ADHD. Le pronostic est le moins favorable en présence d'une co-morbidité précoce avec trouble oppositionnel avec provocation ou trouble du comportement¹. L'ADHD peut s'accompagner de mauvaises prestations scolaires et peut avoir une répercussion grave sur le fonctionnement émotionnel et social de l'enfant, ainsi que sur la vie familiale^{1,2}. Il ressort des études de suivi d'enfants atteints d'ADHD qu'une fois atteint l'âge adulte, ceux-ci ont plus souvent des troubles psychiques, des tendances criminelles ou souffrent plus souvent d'une dépendance que les adultes qui n' étaient pas atteints d'ADHD étant enfant^{1,2,4,8-11}.

Aucun argument ne permet de suggérer que le traitement de l'ADHD puisse influencer la problématique de fond. C'est pourquoi l'objectif du traitement est de diminuer les symptômes principaux (inattention, hyperactivité et impulsivité) et d'améliorer le comportement psychosocial ainsi que les prestations scolaires ou de travail, le tout avec le moins d'effets indésirables possibles⁴.

3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents et quelles sont les échelles utilisées dans les études pour l'évaluation du traitement?

Les critères d'évaluation pertinents du traitement de l'ADHD sont l'amélioration des symptômes (fréquence et durée), des prestations scolaires et du comportement psychosocial^{1,4}. Les critères d'évaluation suivants sont mentionnés dans les études: présence et gravité d'un comportement à problèmes, présence et gravité des symptômes principaux, prestations scolaires, dépression et anxiété, trouble du comportement et trouble oppositionnel avec provocation, effets indésirables².

Une grande diversité d'échelles sont utilisées dans les différentes études pour mesurer ces résultats, ce qui rend l'interprétation des résultats plus difficile.

Les 'Conners' Rating Scales', qui peuvent être utilisées chez l'enfant et l'adolescent de 3 à 17 ans sont le plus souvent citées dans les études. Trois versions sont disponibles.

- Conners' Parent Rating Scales: à compléter par les parents
- Conners' Teacher Rating Scales: à compléter par l'enseignant
- Conners-Wells' Adolescent Self-Report Scale: à compléter par l'adolescent atteint d'ADHD.

Chaque échelle est disponible en version longue et courte. Chaque point est coté sur une échelle de 1 à 3 en fonction de la fréquence avec laquelle l'enfant présente le comportement déterminé. Les points peuvent être combinés de différentes manières afin d'obtenir différentes échelles.

L'échelle 'Clinical Global Impression' est une échelle d'évaluation globale (scores de 1 à 7, un score plus élevé étant moins favorable) qui reprend la gravité de l'affection ou la modification par rapport à l'état initial.

4. Traitement de l'ADHD chez l'enfant

Non-médicamenteux

- interventions psychosociales
- mesures diététiques
- autres interventions

Médicamenteux

- le méthylphénidate
- l'atomoxétine
- la dexamphétamine
- les antidépresseurs tricycliques
- les antihypertenseurs centraux
- le modafinil
- le bupropion
- divers

4.1. Efficacité du traitement non médicamenteux

Interventions psychosociales

Les interventions psychosociales utilisées chez les enfants souffrant d'ADHD sont le traitement comportemental, la modification du comportement et l'«intensive contingency management»⁷. Le petit nombre d'études randomisées disponibles n'indique pas d'avantage des traitements comportementaux par rapport à une absence de traitement ou aux prestations de soins habituelles^a. En ce qui concerne les techniques spécifiques comme la modification du comportement ou l'«intensive contingency management», une méta-analyse a été retrouvée mais celle-ci n'incluait que des études non contrôlées^{1,37}. Selon des études randomisées, un training de thérapie comportementale des parents est plus efficace que l'absence de traitement, et ceci tant chez les enfants en bas âge que chez les enfants en âge d'école primaire^b.

Il existe un consensus entre experts que des conseils éducatifs et une assistance pédagogique des parents et de l'école font intégralement partie de l'approche de l'ADHD.

- a. *Dans une revue systématique, deux RCT (études cliniques randomisées) portant sur 50 enfants de 6 à 13 ans ont été trouvées: ces études n'indiquent aucun effet pour le traitement comportemental selon l'avis de l'enseignant ou des parents. La pertinence clinique de ces RCT de petite taille peut être mise en question⁴.*

Une autre étude mentionnée dans une revue de la Cochrane Collaboration compare, entre autres, une association de traitement familial et de placebo (n=16) avec le placebo uniquement (n=16). Selon l'avis de l'enseignant, les

résultats ne montrent pas de différence significative entre les deux traitements en ce qui concerne le critère d'évaluation hyperactivité¹². L'étude MTA, la seule étude effectuée à large échelle (n=290, âge 7-10 ans) et avec une plus longue durée de suivi (14 mois) n'a pas pu indiquer d'avantage pour le traitement comportemental par rapport aux prestations de soins habituelles chez l'enfant avec type combiné d'ADHD^{2,4}. Un inconvénient de cette étude est toutefois 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^{12,13}.

- b. La directive SIGN mentionne trois RCT menées auprès d'enfants en bas âge (âgés de 3 à 4 ans), qui montrent chacune un effet positif de la formation des parents en thérapie comportementale sur les principaux symptômes de l'ADHD. Par ailleurs, il ressort d'une étude de suivi qu'une amélioration est encore constatée un an après la thérapie comportementale. Dans une autre RCT on constate que la formation des parents en thérapie comportementale n'est pas efficace lorsqu'elle est donnée par un professionnel de la santé non spécialisé en la matière. En ce qui concerne l'effet de la formation des parents en thérapie comportementale chez les enfants en âge d'école primaire, deux RCT sont décrites dans nos sources. D'après une étude randomisée mentionnée dans la directive du CBO, une formation des parents en thérapie comportementale (n=34, 9 sessions réparties sur deux mois) a un effet favorable sur le fonctionnement (expérience de stress rapportée par eux-mêmes) et sur les symptômes d'ADHD de leur enfant âgé de 8 ans, ceci en comparaison avec un groupe de contrôle d'une liste d'attente¹⁴. La directive SIGN mentionne une RCT menée chez 69 enfants atteints d'ADHD du sous-type « inattention », qui a examiné la formation des parents en thérapie comportementale comme subdivision de l'ensemble des interventions psycho-sociales. Dans cette RCT, une plus grande amélioration des symptômes d'inattention a été constatée dans le groupe interventionnel (réduction de 50 %) comparé au groupe contrôle (réduction de 16 %, $p=0,0004$ versus groupe interventionnel). Un meilleur résultat par l'intervention a été également constaté pour les critères d'évaluation fonctionnement social et amélioration selon l'échelle « Clinical Global Impression ». Il n'existe aucune étude rigoureuse sur l'effet de la formation en thérapie comportementale de parents d'adolescents.

Mesures diététiques

Actuellement, les preuves sont insuffisantes pour pouvoir recommander l'une ou l'autre intervention diététique en cas d'ADHD¹. Un régime éliminatoire peut de plus représenter un dérangement sensible dans la vie quotidienne de l'enfant⁵.

Aucune preuve n'a pu être trouvée quant à un éventuel effet néfaste du sucre

raffiné dans l'alimentation^{a,6}.

Un effet favorable sur les symptômes de l'ADHD n'a non plus pas été démontré lors de l'administration de suppléments minéraux (fer, magnésium, zinc) ou d'acides gras essentiels (suppléments à base d'huile de poisson)^{b,1}. Lorsqu'une déficience en fer est diagnostiquée, le traitement de ce déficit peut cependant avoir un effet positif¹. Des études contrôlées par placebo suggèrent que certains additifs alimentaires pourraient mener à une hyperactivité, mais l'effet est minime^{c,2}.

a. Dans une méta-analyse de 23 études contrôlées (n=1793) aucune différence n'a pu être démontrée entre le comportement et la cognition d'enfants recevant du sucrose (dose entre 35 et 78 g ou entre 1,25 et 5,6 g par kg de poids corporel) et des enfants recevant de la saccharine ou de l'aspartame¹.

b. La directive SIGN mentionne quelques RCT qui ont examiné l'effet de suppléments sur les symptômes liés à l'ADHD.

Une RCT contrôlée par placebo auprès de 400 enfants atteints d'ADHD (âgés en moyenne de 9,6 ans) un effet favorable du zinc en monothérapie a été constaté (150 mg/j pendant 12 semaines⁸². D'après les résultats d'une analyse « last observation carried forward », les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité diminuaient avec le zinc, mais pas les symptômes du manque d'attention. Le taux d'abandons était élevé: aussi bien dans le groupe qui recevait du zinc que dans le groupe placebo, plus de la moitié des enfants ont abandonné l'étude. De ce fait, la validité des observations peut être mise en doute.

Dans une autre RCT (n=44), un meilleur résultat a été constaté sur les symptômes chez des enfants (6-11 ans) atteints d'ADHD lorsque du zinc avait été ajouté au traitement par méthylphénidate pendant six semaines¹⁵. Les effets indésirables survenant plus fréquemment lors de la thérapie combinée étaient des nausées et un goût métallique.

Dans une RCT contrôlée par placebo auprès de 61 enfants (6-14 ans) atteints d'ADHD, un traitement par anti-oxydant à base d'extrait de pin a été administré. Après quatre semaines, il y avait une amélioration significative de l'hyperactivité selon l'avis des parents, et de l'attention selon l'avis de l'enseignant. L'amélioration ne se maintenait pas après l'arrêt du traitement¹⁶.

Une petite RCT contrôlée par placebo a examiné 23 enfants (5-8 ans) atteints d'ADHD chez lesquels un déficit en fer avait été diagnostiqué, mais sans anémie. On a constaté une diminution significative des symptômes liés à l'ADHD après douze semaines de traitement par rapport au placebo: 23,5 % des enfants montraient une forte ou très forte amélioration après l'administration de suppléments en fer contre 0 % dans le groupe placebo.

La Clinical Evidence décrit une RCT qui a examiné l'effet de l'huile de poisson chez 40 enfants âgés de 6 à 12 ans chez lesquels une ADHD avait été suspectée. La plupart des enfants ne recevaient pas de traitement

médicamenteux pour l'ADHD. Ils étaient randomisés en un groupe qui recevait des aliments riches en huile de poisson, et un groupe placebo dans lequel la nourriture n'était enrichie que par de l'huile d'olive. Après 4 mois, aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes en ce qui concerne la gravité des symptômes liés à l'ADHD⁴.

- c. Une étude randomisée porte sur 277 enfants âgés de trois ans recrutés dans la population générale⁵. 40% avaient un trouble d'hyperactivité, ce qui est nettement plus que prévisible dans la population générale. Les parents ont rapporté une augmentation de l'hyperactivité au cours de la semaine durant laquelle leur enfant était exposé aux colorants artificiels et conservateurs, par rapport à la semaine au cours de laquelle les enfants suivaient un régime sans ces substances. Les tests psychologiques objectifs n'ont toutefois pas montré de différence entre le régime d'exposition et le régime normal. De plus, l'hyperactivité observée par les parents augmentait non seulement au cours de la semaine d'exposition aux colorants artificiels et conservateurs, mais également au cours de la semaine d'exposition au placebo. La différence entre l'exposition et l'exposition au placebo était statistiquement significative mais non suffisante pour pouvoir recommander un régime de manière systématique.

Dans une autre RCT, l'effet de deux mélanges contenant tant des colorants que le conservateur benzoate sodique a été étudié chez 153 enfants âgés de 3 ans et chez 144 enfants âgés de 8 et 9 ans, mais les résultats n'étaient pas univoques¹⁷. Il est impossible de déterminer si l'effet observé dans les sous-groupes était dû aux colorants, au conservateur ou à l'association des deux.

Une nouvelle RCT examinant l'effet de deux mélanges contenant à la fois des colorants et un conservateur, le benzoate de sodium, n'aboutit pas à des résultats univoques. Il est impossible de trancher si l'effet observé dans certains sous-groupes peut être attribué aux colorants, au conservateur, ou encore au mélange des deux.

La European Food Safety Authority (EFSA) a rédigé une revue sur les preuves disponibles concernant l'association entre les additifs alimentaires et l'hyperactivité. 22 études (1975-1994) ont été retrouvées dont 16 d'entre elles ont montré une association positive dans un sous-groupe des enfants hyperactifs. Dans la plus récente méta-analyse de RCT contrôlées par placebo, l'ampleur de l'effet d'additifs sur le score d'hyperactivité après exclusion des petites études de moindre qualité était de 0,21 (IC à 95 % de 0,01 à 0,41), c.-à-d. un effet statistiquement significatif mais faible^{62,80}.

Autres interventions

Les preuves disponibles pour l'exercice, le bio-feedback, la thérapie des fleurs de Bach, la méditation, l'homéopathie et la chiropraxie sont également insuffisantes pour pouvoir se prononcer^{1,13,18}.

D'après les résultats d'une RCT, le neuro-feedback donne des résultats prometteurs. Davantage d'études sont nécessaires pour examiner si l'amélioration obtenue se maintient à plus long terme^a.

- a. Une RCT menée auprès de 102 enfants âgés de 8 à 12 ans et atteints d'ADHD, a comparé un neuro-feedback à un entraînement de l'attention. Au total, 36 sessions ont été données en deux fois quatre semaines consécutives. Lors du neuro-feedback, le cerveau était stimulé par un couplage réactif avec électrodes. Pendant les exercices de neuro-feedback cérébraux, les enfants étaient placés devant un moniteur et pouvaient influencer un jeu d'ordinateur en modifiant leur activité cérébrale. Le critère d'évaluation primaire était le score sur une échelle ADHD (range 0-60) selon l'avis des parents. L'ampleur de l'effet sur le neuro-feedback versus l'entraînement de l'attention était de 0,60 (amélioration en score par rapport à la mesure de base de 7,90 contre 1,95 points, $p < 0,005$), c.-à-d. un effet moyen. Le pourcentage de répondants avec le neuro-feedback était de 52 % (au moins 25 % de diminution du score sur l'échelle ADHD) contre 29 % avec l'entraînement de l'attention^{19,20}.

4.2. Efficacité du traitement médicamenteux

◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Les études concernant l'efficacité des médicaments en cas d'ADHD portent principalement sur des enfants à partir de l'âge de 5 ans. Il n'existe que très peu d'études sur l'effet et l'innocuité d'un traitement chez des enfants plus jeunes⁴. La FDA américaine conseille aux fabricants de mettre en garde les patients contre la possibilité de risques cardio-vasculaires et psychiatriques liés au traitement médicamenteux de l'ADHD. Cet avis résulte de quelques revues effectuées par la FDA²¹.

Le méthylphénidate

▪ **Etudes à court terme**

La durée souvent courte des études contrôlées par placebo sur ce produit (souvent de 3 semaines à 3 mois) est en contradiction avec la pratique clinique courante, qui est d'administrer le méthylphénidate pendant plusieurs années aux enfants atteints d'ADHD. Le méthylphénidate diminue l'hyperactivité, mais les résultats ne sont pas univoques quant à son effet sur l'attention²². Les résultats sont également contradictoires quant à l'effet sur la qualité de vie²³. Aucune amélioration substantielle des prestations scolaires n'a été démontrée. Cette

constatation ne permet toutefois pas de tirer des conclusions définitives vu qu'un effet sur les prestations scolaires n'est souvent certain qu'après une ou plusieurs années, en fonction du retard scolaire à rattraper^a.

La qualité méthodologique de ces études est souvent faible et il existe des indications de biais de publication; c'est pourquoi les résultats doivent être interprétés avec prudence^{23,26,27}.

L'étude MTA est l'étude la plus importante et, jusqu'à présent, l'étude randomisée la plus rigoureuse réalisée chez des enfants atteints d'ADHD⁴. Quatre traitements sont évalués dans cette étude: traitement médicamenteux, traitement comportemental intensif, association des deux traitements et groupe de contrôle recevant les prestations habituelles de soins. Il ressort de l'étude que la thérapie médicamenteuse (un traitement par méthylphénidate titré, associé à un suivi mensuel) a montré plus d'effet sur les symptômes principaux d'ADHD que les prestations de soins habituelles du médecin traitant^b. Les prestations de soins habituelles consistaient dans trois cas sur quatre en un traitement médicamenteux (le plus souvent des stimulants centraux, parfois de la clonidine ou des antidépresseurs)¹³. Le meilleur résultat obtenu dans le groupe traité comparé au groupe de contrôle pourrait être dû au traitement par méthylphénidate soigneusement titré et au suivi régulier et en concertation avec les personnes concernées²⁴. Dans un suivi ouvert de l'étude MTA, le bénéfice initial de la prise en charge médicamenteuse intensive ne semblait plus présent, et dans tous les groupes traités, les symptômes d'ADHD avaient diminué. L'emploi de médicaments était diminué dans le groupe combiné et augmenté dans le groupe qui ne bénéficiait initialement que d'une thérapie comportementale. Etant donné l'absence d'un groupe placebo et d'autres problèmes méthodologiques, ce suivi ne permet pas de tirer des conclusions définitives quant à la plus-value d'une prise en charge intensive à long terme²⁵.

Une étude à grande échelle sur l'activité du méthylphénidate chez les enfants en bas âge entre 3 et 5,5 ans trouvait une amélioration des symptômes après 4 semaines de traitement selon l'avis des parents et des enseignants, mais le nombre d'enfants montrant une réponse optimale était le même pour le méthylphénidate que pour le placebo^c. L'étude ne répond pas à la question sur l'innocuité et l'efficacité du méthylphénidate à plus long terme que quatre semaines chez les enfants en bas âge. Vu le stade précoce du développement cérébral chez ces enfants, la prudence est de rigueur. Par ailleurs, l'établissement d'un diagnostic correct à l'âge préscolaire est difficile. La mise en place d'un traitement médicamenteux se fera de préférence chez des jeunes enfants chez lesquels les interventions comportementales se sont avérées insuffisantes.

- a. Dans une revue systématique de 62 RCT (n=2897, âge ≤ 18 ans, durée moyenne d'étude de 3 semaines, plus longue durée d'étude: 28 semaines) l'effet du méthylphénidate a été comparé à celui du placebo chez des enfants atteints d'ADHD²⁶. En ce qui concerne l'index d'hyperactivité (mesuré avec la version résumée des Conners' Rating Scales), l'ampleur de l'effet était de 0,78 (coté par l'enseignant) et de 0,54 (coté par les parents), c'est-à-dire un effet moyen. Selon les parents, aucune différence d'effet n'a été trouvée sur les symptômes principaux 'inattention' et 'hyperactivité/impulsivité' (mais bien sur le symptôme principal séparé d'hyperactivité), ni sur le critère d'évaluation 'comportement oppositionnel'.
- Dans une autre revue systématique, l'ampleur de l'effet sur les symptômes liés à l'ADHD, selon l'avis des parents, était de 1,53 (15 études, n=705, IC à 95% 1,23 à 1,82) pour le méthylphénidate; de 1,89 (6 études, n=242, IC à 95% 1,39 à 2,40) pour l'association "méthylphénidate + prise en charge non médicamenteuse" et de 0,87 (12 études, n=402, IC à 95% 0,73 à 1,01) pour la prise en charge non médicamenteuse. Dans sept études (généralement d'une durée de moins de 3 mois), les prestations scolaires étaient également prises en compte, avec une ampleur de l'effet de 0,3 (n=216, IC à 95% -0,1 à 0,8, non significatif) après traitement par méthylphénidate et de 0,7 (n=227, IC à 95% -0,02 à 0,71, non significatif) après l'association. L'effet sur les prestations scolaires obtenu par la prise en charge non médicamenteuse, était statistiquement significatif mais peu prononcé (n=274, ampleur de l'effet =0,2, IC à 95% 0,03 à 0,4)²⁷.
- b. L'étude MTA est une étude randomisée comparant un traitement médicamenteux à une approche non médicamenteuse incluant également un groupe de contrôle. L'étude n'a pas de contrôle placebo, mais est intéressante en raison de son échantillon important (env. 145 enfants par bras d'étude), de sa durée (14 mois), du peu d'abandons et d'un programme de traitement développé de manière détaillée²³. Parmi les 579 enfants qui participaient à l'étude MTA, 485 enfants ont été réévalués trois ans après la fin de l'étude²⁵.
- c. Cent quatorze enfants âgés entre 3 et 5,5 ans atteints d'ADHD de sous-type hyperactif ou combiné ont été randomisés entre 4 semaines de méthylphénidate en dose optimale (déterminée dans une phase de titrage précédente) et placebo. Le pourcentage d'enfants présentant une réponse optimale (selon une combinaison d'échelles d'évaluation complétées par les parents et les enseignants) s'élevait à 22% pour le méthylphénidate contre 13% pour le placebo (p=0,3). La perte d'appétit, les troubles du sommeil, les douleurs abdominales, la retraite, et la léthargie étaient plus fréquents à forte dose. Durant la phase de titration sont apparus 8 cas d'hypertension dont au moins 1 cas de tachycardie. Un cas de crise épileptique a également été observé, éventuellement provoqué par la médication²⁸.

▪ **Etudes à long terme**

Il n'existe que quelques études randomisées de plus longue durée sur le méthylphénidate (12 à 24 mois), montrant un effet du traitement médicamenteux¹. Les effets à plus long terme (>2 ans) n'ont pas été étudiés dans une RCT, et il n'est pas clairement démontré si l'amélioration des symptômes au cours du traitement entraîne une baisse de la survenue de complications sociales ou psychiques lorsque le patient a atteint un âge plus avancé¹³. Des études complémentaires sont nécessaires sur l'effet du méthylphénidate à plus long terme et sur la durée optimale du traitement²⁹. La thèse selon laquelle l'emploi de stimulants pendant l'enfance diminuerait le risque d'usage de drogue à un âge plus avancé, a uniquement été étudiée dans des études non randomisées. Selon une méta-analyse, le risque diminuerait de 50%^{6,8,30}. D'autres études prospectives n'ont toutefois pas pu démontrer un effet protecteur du traitement^a.

La conclusion d'une étude non contrôlée était que l'emploi de stimulants chez des enfants atteints d'ADHD peut diminuer le risque de troubles psychiatriques chez les adultes, du moins chez les garçons^b.

La question principale reste de savoir si les enfants qui ne recevaient pas de traitement médicamenteux avaient le même profil que ceux qui bénéficiaient d'un traitement médicamenteux.

- a. *Dans une méta-analyse de 6 études non randomisées et principalement de type prospectif, 674 enfants traités par psychostimulants (97% par méthylphénidate ou amphétamine) ont été comparés à 360 enfants ne recevant pas de traitement médicamenteux. La durée du suivi des études prospectives était d'au moins 4 ans dans les deux études; trois études ont suivi les enfants jusqu'à l'âge adulte. Le risque de consommation de drogue à un âge plus avancé des enfants était diminué de manière significative dans le groupe traité (OR= 1,9, IC à 95% de 1,1 à 3,6)^{8,30}. Dans une étude prospective parue en même temps que la méta-analyse (n=147, durée de suivi de 13 ans) aucune diminution du risque de consommation de drogues chez les enfants atteints d'ADHD et traités par médicaments n'a pu être constatée³⁰.*

Dans une autre étude de suivi prospective menée chez 140 garçons atteints d'ADHD qui étaient traités pour la première fois par des stimulants centraux à l'âge de 6 à 17 ans, 80 % des enfants ont pu être interrogés après 10 ans. L'âge moyen auquel l'emploi de stimulants avait débuté était 8,8 ans, et la durée moyenne du traitement était de 6 ans. Aucune augmentation ou diminution du risque d'abus de substances (drogues, alcool, nicotine) n'a été constatée chez les garçons qui prenaient des stimulants. L'âge auquel le traitement avait débuté et la durée d'utilisation ne jouaient non plus aucun rôle dans le risque d'abus de substances. L'étude confirme les résultats de l'autre étude prospective dans laquelle aucune diminution du risque d'abus de substances n'a été constatée lors

de l'emploi de stimulants³¹.

- b. Dans cette étude, 112 garçons atteints d'ADHD et âgés entre 6 et 17 ans au moment du diagnostic, ont été suivis pendant 10 ans. L'âge moyen au moment du suivi était de 22 ans. Les garçons qui prenaient des stimulants présentaient un risque moins élevé de dépression, de troubles du comportement et d'« oppositional defiant disorder » que les garçons qui ne prenaient pas de stimulants. Le risque de devoir recommencer leur année scolaire était également moins élevé³².

▪ **Formes d'administration et posologie**

La posologie initiale conseillée pour le méthylphénidate à libération normale est de une ou deux fois 5 mg par jour et, si nécessaire, elle peut être augmentée jusqu'à maximum 60 mg par jour^{1,23}. Ces conseils ne sont pas basés sur des études comparatives¹. Il n'existe que des données provenant de comparaisons indirectes, plaidant plutôt pour des doses élevées^a. L'effet du méthylphénidate se maintient pendant 3 à 5 heures^{33,34}. Lors de l'initiation du traitement, il faut chercher la dose efficace minimale, jusqu'à une dose où l'effet thérapeutique maximal est atteint avec un minimum d'effets indésirables, au moyen d'une titration hebdomadaire¹.

Le méthylphénidate à libération prolongée (MR) est une forme galénique du méthylphénidate agissant encore 12 heures après la prise^{35,36}. Cette forme galénique a été étudiée à court terme (maximum 8 semaines) chez des enfants entre 6 et 16 ans. Selon les études disponibles, le méthylphénidate MR diminue l'hyperactivité et améliore la qualité de vie^b. La plupart des études sont toutefois de faible qualité méthodologique²³. Dans une analyse secondaire de données provenant d'une RCT, il a été suggéré que les filles réagissent différemment au méthylphénidate à longue durée d'action, comparé aux garçons. Ces constatations doivent être confirmées dans des études dans lesquelles cette question est reprise dans le plan de l'étude^c.

Il y a lieu d'attirer l'attention sur le fait que les différents produits contenant du méthylphénidate à libération contrôlée (Concerta[®] et Rilatine MR[®]) ne peuvent pas être considérés comme interchangeables³⁸.

La question de savoir si l'administration de médicaments doit être continue ou intermittente n'a fait l'objet que d'une seule étude de petite taille dans les sources consultées. Dans cette étude, aucune amélioration des symptômes d'ADHD n'a pu être démontrée en cas d'administration ininterrompue de méthylphénidate, comparé à une interruption de la prise de médicaments pendant le week-end^d. Dans la pratique courante, le traitement médicamenteux est interrompu régulièrement (annuellement) pendant une courte période (2 semaines) et le résultat est évalué. Lorsqu'aucune différence nettement perceptible n'est constatée par rapport à la période de la prise du médicament,

le traitement peut être interrompu pendant une plus longue période^{1,39}. Il n'est pas nécessaire d'arrêter systématiquement le traitement à la puberté. Etant donné que l'effet du médicament a également été démontré chez l'adolescent atteint d'ADHD¹, on peut décider de poursuivre le traitement.

- a. *Dans une revue systématique, les résultats des études disponibles ont été présentés selon la dose de méthylphénidate utilisée: une faible dose (≤ 15 mg/lj), une dose moyenne (1530 mg/lj) ou une dose élevée (>30 mg/lj)²³. Dans cette revue, les critères d'évaluation pertinents étudiés étaient l'index d'hyperactivité et la qualité de vie. Il ressort des résultats que l'index d'hyperactivité s'améliorait après l'administration du méthylphénidate. Quelques études seulement ont fourni des informations concernant l'effet du méthylphénidate sur la qualité de vie. L'échelle 'Clinical Global Impression' (CGI), qui peut être considérée comme un critère d'évaluation approximatif pour la qualité de vie, a été rapporté dans trois études. L'étude avec le méthylphénidate à faible dose (n=30) n'a pas montré d'effet selon l'avis du médecin après 4 semaines de traitement. L'étude avec le méthylphénidate à dose moyenne (n=58) a toutefois montré un effet: selon le psychiatre, 65% des enfants présentaient une forte amélioration après quatre semaines versus 27% des enfants recevant un placebo. L'avis global des parents n'indiquait toutefois pas de différence entre le méthylphénidate et le placebo dans cette étude. L'étude (n=312), étudiant une dose élevée de méthylphénidate, a montré une amélioration globale selon le chercheur, les parents et l'enseignant. Selon les chercheurs, 47% des enfants présentaient une forte amélioration avec le méthylphénidate par rapport à 17% avec le placebo.*
- b. *Selon une revue systématique, sept RCT contrôlées par placebo ont étudié le méthylphénidate à libération prolongée (MR23)⁵. Les critères d'évaluation discutés dans cette revue étaient l'index d'hyperactivité et la qualité de vie. Une étude (n=19) a analysé le critère d'évaluation 'hyperactivité/impulsivité': une amélioration significative a été constatée après deux semaines de traitement par méthylphénidate MR (à faible dose) comparé au placebo, tant selon l'enseignant que selon les parents. Dans une étude (n=321), l'effet du méthylphénidate MR (à dose moyenne) a été comparé au placebo en ce qui concerne la qualité de vie (Clinical Global Impression Scale) et un effet significatif a été constaté: après 3 semaines, 81% des cas montraient une amélioration avec le méthylphénidate versus 50% avec le placebo.*
- c. *Dans une analyse secondaire d'une RCT sur le méthylphénidate à longue durée d'action chez 184 enfants âgés de 6 à 12 ans (29% de filles, âge moyen: 9,5 ans), les filles ont significativement mieux réagi après 1,5 heure, et moins bien réagi après 12 heures, comparé aux garçons⁴⁰.*
- d. *La directive CBO mentionne une RCT en double aveugle dans laquelle une administration continue de méthylphénidate a été comparée à une administration interrompue (pas de prise pendant le week-end) pendant 4*

semaines chez 40 enfants atteints d'ADHD. Dans cette étude, l'administration continue n'a eu aucun bénéfice selon l'avis des parents ou des enseignants et il y avait moins d'insomnie et moins de problèmes de l'appétit pendant le week-end¹⁴.

• **Effets indésirables**

Les effets indésirables du méthylphénidate dépendent de la dose et surviennent principalement au début du traitement³⁵. Dans les études contrôlées par placebo, les effets indésirables mentionnés étaient les suivants: diminution de l'appétit, tics, irritabilité, troubles du sommeil, douleurs gastro-intestinales et céphalées^{4,23}. Il n'existe que peu de données concernant l'innocuité d'un traitement à long terme³⁵. Des retards de croissance ont été rapportés lors d'un traitement à long terme, mais la taille atteinte à l'âge adulte ne semble pas avoir été influencée^{a,3}.

Le suivi à long terme doit consister en une évaluation (par ex. tous les 3 à 4 mois, ou après chaque trimestre scolaire) du comportement, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la taille et du poids^b; il convient aussi de rechercher l'apparition de tics ou d'une dépression³.

La prise de méthylphénidate peut masquer une dépression⁴¹. Le méthylphénidate ne peut être interrompu que sous surveillance étroite étant donné qu'une dépression et une hyperactivité chronique peuvent ainsi être démasquées³. Des effets indésirables plus rares sont des convulsions, un comportement compulsif et l'absence de spontanéité. Les médecins doivent être attentifs à la présence d'effets indésirables psychotiques et maniaques qui ne surviennent heureusement que rarement et disparaissent généralement après l'arrêt du traitement médicamenteux^{c,63}.

De la tolérance et de la dépendance peuvent en théorie survenir avec tous les stimulants centraux, mais celles-ci ne sont pas rapportées en cas d'utilisation correcte chez l'enfant atteint d'ADHD³.

Le méthylphénidate est contre-indiqué en cas d'affections cardio-vasculaires, de glaucome et d'hyperthyroïdie. Les stimulants centraux peuvent aggraver des tics, et dans les notices ces médicaments sont contre-indiqués chez les enfants atteints du syndrome de Gilles de la Tourette. La prudence s'impose lors de l'administration de méthylphénidate en cas d'hypertension artérielle modérée, de dépression grave, d'antécédents d'usage abusif de drogues ou d'alcool et d'épilepsie mal contrôlée ou de prédisposition aux tics³.

Le méthylphénidate est remboursé chez les enfants à partir de 6 ans sous certaines conditions⁴² (voir tableau de prix).

- a. *Dans un suivi de l'étude MTA après trois ans (voir ci-dessus), les enfants qui avaient reçu un traitement médicamenteux continu ont été comparés aux enfants qui ne recevaient pas de traitement médicamenteux, ou qui le recevaient de manière intermittente. Un retard de croissance d'environ 2 cm a été constaté dans le premier groupe, comparé aux enfants qui n'avaient jamais reçu de traitement médicamenteux. Le retard de croissance était le plus prononcé dans la première année de traitement, moins dans la deuxième année, et absent dans la troisième. Il n'y avait pas de retard de croissance chez les enfants qui ne prenaient pas continuellement des médicaments⁴³.*
- b. *Une base de données sur une période de 10 ans, rassemblant des informations concernant 55.383 enfants (âge entre 3 et 20 ans) chez lesquels le diagnostic d'ADHD avait été posé, a examiné la relation entre l'usage de stimulants et l'apparition d'accidents cardiaques (décès, hospitalisation ou passage au service des urgences pour problèmes cardiaques). Le nombre de décès cardiaques et d'hospitalisations était comparable chez les enfants qui prenaient des stimulants et chez les enfants qui n'en prenaient pas. Le risque d'un passage au service des urgences pour problèmes cardiaques était 20% plus élevé chez les utilisateurs de stimulants⁴⁴.
Dans une étude rétrospective, 564 enfants (7-19 ans) décédés subitement et sans risque préalable de problèmes cardiaques, ont été comparés à un groupe-témoin composé d'enfants décédés suite à un accident de la route. Dans le premier groupe, 1,8% des enfants avaient été traités par du méthylphénidate au moment du décès et dans le deuxième groupe, c'était le cas pour 0,4% (différence statistiquement significative).*
- c. *Dans une analyse secondaire d'études existantes, la FDA a cherché à savoir si les médicaments utilisés dans l'ADHD étaient associés à un risque accru d'effets indésirables psychotiques ou maniaques. Dans les études pédiatriques contrôlées par placebo disponibles, on a rapporté 11 notifications de tels effets indésirables (sur 5.717) chez les enfants ayant reçu des stimulants (0,19%), contre aucun cas (sur 3.990) chez les utilisateurs de placebo. De plus, 865 cas issus d'études post-marketing et de notifications spontanées ont été enregistrés, dont environ la moitié concernait des enfants âgés de moins de 10 ans. Les symptômes n'étaient pas liés à des antécédents psychiatriques et étaient souvent de nature visuelle ou tactile (p.ex. voir ou sentir des insectes)⁴⁵.*

L'atomoxétine

▪ Efficacité

L'atomoxétine est un inhibiteur de la recapture de la norépinéphrine. Il ressort d'une méta-analyse d'études randomisées contrôlées par placebo que l'atomoxétine a un effet léger à modéré sur les symptômes principaux d'ADHD

chez l'enfant⁴⁷. Chez les enfants et les adolescents avec comorbidité, ayant p.ex. des tics nerveux (e.a. Gilles de la Tourette) ou des troubles du spectre autistique, une amélioration des symptômes a également été démontrée^a. Il est possible que l'effet de l'atomoxétine ne devient visible qu'après quatre semaines. La durée d'action est de 24 heures avec éventuellement un effet plus prononcé dans les 12 heures après l'administration¹. Il n'existe que quelques études concernant l'efficacité à plus long terme⁴⁶.

- a. Les RCT avec l'atomoxétine (10 études portant au total sur 1.850 enfants) ont examiné différentes posologies de l'atomoxétine, allant de 0,8 mg/kg/j jusqu'à 1,6 mg/kg/j ou plus. La durée du traitement était variable: de 49 à 238 jours. A la fin du traitement, toutes les posologies aboutissaient à un bénéfice au niveau des symptômes principaux (faible dose: DMS = -0,33, IC à 95% -0,70 à 0,04, dose moyenne: DMS= -0,65, IC à 95% -0,87 à -0,43, dose élevée: DMS= -0,59, IC à 95% -0,71 à -0,47)⁴⁷.

▪ **Effets indésirables**

L'atomoxétine est principalement métabolisée par le CYP2D6; c'est pourquoi l'on peut s'attendre à ce que l'atomoxétine soit métabolisée très lentement chez environ 7% des patients (« métaboliseurs lents »), et que la durée de demi-vie est de 20 h au lieu de 4 h, avec un risque de taux trop élevés. Les effets secondaires fréquents sont des douleurs abdominales (18%), une diminution de l'appétit (16%), des nausées (9%) et des vomissements (11%). Contrairement aux psychostimulants, l'atomoxétine est souvent liée à une somnolence¹.

De nombreux patients traités par l'atomoxétine présentent une légère augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle⁴¹. L'atomoxétine est assez récente et son innocuité à long terme n'est pas certaine⁴¹.

Les effets sur le fonctionnement cognitif, la croissance et le développement sexuel sont actuellement rassurants, mais les données sont encore insuffisantes pour pouvoir tirer des conclusions définitives⁴⁸. Des notifications de troubles hépatiques sévères, réversibles ont mené à une mise en garde contre l'utilisation chez des patients avec antécédents de troubles hépatiques^{13,48,49}. Des analyses ont rapporté une augmentation des idées suicidaires chez les enfants et adolescents prenant de l'atomoxétine, ce qui a mené à une mise en garde de la FDA américaine^{a,50}. Le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique a reçu deux notifications concernant l'atomoxétine: un cas de comportement suicidaire chez un adolescent et un cas de convulsions chez un enfant de cinq ans⁵¹. L'atomoxétine est disponible en Belgique mais non remboursé (novembre 2010).

- a. D'après une méta-analyse du producteur (12 études, 1.357 enfants âgés entre 7 et 12 ans), des idées suicidaires étaient significativement plus fréquentes après la prise d'atomoxétine (0,4 %) par rapport au placebo (0%)^{1,52}.

La dexamphétamine

La dexamphétamine est une amine sympathicomimétique à action centrale stimulante et effet anorexique⁵³. Le produit a été moins souvent étudié que le méthylphénidate. Les études disponibles sont souvent de faible qualité. Selon ces études, la dexamphétamine entraîne une diminution de l'hyperactivité et une amélioration de la qualité de vie^a. En Belgique, la dexamphétamine est uniquement disponible sous forme de préparation magistrale. La posologie recommandée varie entre 2,5 et 40 mg par jour¹.

Selon les études contrôlées par placebo, les effets indésirables sont une diminution de l'appétit et des troubles du sommeil⁴. Les contres-indications sont les mêmes que celles du méthylphénidate (voir plus haut). La dexamphétamine doit être arrêtée progressivement étant donné que la fatigue et une dépression pourraient survenir en cas d'arrêt brusque du traitement³.

Des cas de mort subite ont été rapportés chez des enfants et adolescents qui prenaient une association de dexamphétamine et d'amphétamine⁵⁴. L'association n'est pas disponible en Belgique.

- a. *Selon une revue systématique, cinq études portant sur un total de 125 enfants âgés de 4 à 12 ans ont étudié la dexamphétamine (dose journalière moyenne entre 10 et 25 mg, durée des études de 8 semaines à 6 mois)^{4,23}. Une dose entre 10 et 20 mg/j a donné des résultats variables pour le critère d'évaluation hyperactivité, mais une dose élevée (plus de 20 mg/j) semblait cependant diminuer l'hyperactivité. Seule une étude a rapporté le critère d'évaluation «amélioration générale selon l'avis du médecin». Après huit semaines, 33% des enfants ayant reçu de la dexamphétamine présentaient une forte amélioration, comparé à 9% dans le groupe placebo.*

Les antidépresseurs

Seuls les antidépresseurs tricycliques (ATC), la désipramine et l'imipramine, ont été étudiés dans des études contrôlées par placebo chez l'enfant atteint d'ADHD, et ceci seulement à court terme. Dans toutes les études la désipramine a entraîné une amélioration des trois symptômes principaux d'ADHD. La plupart des études étaient réalisées chez des enfants avec une co-morbidité d'anxiété ou de dépression. En ce qui concerne l'imipramine, qui a été uniquement étudiée chez l'enfant sans anxiété ou dépression, les résultats des études sont contradictoires^a. En général, on considère que les antidépresseurs tricycliques doivent être utilisés avec prudence chez l'enfant, étant donné le risque d'effets indésirables graves⁵⁵.

Il existe trop peu de preuves pour pouvoir se prononcer quant à l'efficacité de la réboxétine et de la sélégiline chez des enfants atteints d'ADHD^b.

- a. La désipramine (sans indication de la dose) a été étudiée dans 5 études (n=167) d'une durée de 1 à 6 semaines. L'imipramine (sans indication de la dose) a été étudiée dans 3 études (n=50) d'une durée de 1 à 4 semaines⁵⁶.
- b. D'après les résultats de quatre RCT ouvertes de petite taille, une amélioration des symptômes liés à l'ADHD a été constatée avec la réboxétine. Aucune étude contrôlée par placebo sur la réboxétine n'a été retrouvée. Dans une étude croisée, contrôlée par placebo, menée auprès de 11 enfants âgés entre 6 et 13 ans, une amélioration a été constatée avec la sélégiline en ce qui concerne l'attention et l'hyperactivité, mais pas en ce qui concerne l'impulsivité¹.

Antihypertenseurs centraux

Les antihypertenseurs centraux, la clonidine et la guanfacine, ont été étudiés chez l'enfant atteint d'ADHD, mais vu le manque de données concernant l'efficacité et les effets indésirables, ils ne sont pas prescrits en routine⁶.

La clonidine, à une dose journalière de 0,1 à 0,24 mg, a un effet modéré sur les symptômes d'ADHD chez l'enfant et l'adolescent^a. Les effets indésirables sont entre autres sécheresse de la bouche, sédation et bradycardie^{57,58}. En cas d'arrêt brusque du traitement, une hypertension rebond peut survenir⁵⁸. Il n'est pas clair si cette hypertension rebond peut se produire chez des patients non hypertendus atteints d'ADHD.

Une RCT a montré un bénéfice de la guanfacine par rapport au placebo mais le taux d'abandons de l'étude était élevé^b.

- a. Une revue systématique a inclus 6 RCT (n=146, âge moyen 11 ans) concernant l'effet de la clonidine⁴. Dans ces études, les doses variaient entre 0,10 et 0,24 mg par jour et la durée était de 4 à 12 semaines. L'ampleur de l'effet était de 0,58, c.-à-d. un effet moyen. Dix études concernant les effets indésirables ont été incluses. Toutes les études n'étant pas des RCT, les résultats sont difficilement interprétables. Dans neuf études, une augmentation de la sédation a été constatée et dans 6 études une augmentation de l'irritabilité. Une première RCT complémentaire menée auprès de 136 enfants atteints d'ADHD et de tics nerveux (e.a. Gilles de la Tourette), la clonidine (en moyenne 0,25 mg/j) aboutissait à un meilleur effet sur les symptômes liés à l'ADHD après 16 semaines que le placebo (ampleur de l'effet 3,3; $p = 0,02$)⁴. La deuxième RCT complémentaire était sponsorisée par les autorités américaines et randomisait 122 enfants (âge: entre 7 et 12 ans) entre la clonidine, le méthylphénidate, l'association clonidine + méthylphénidate, et un placebo. Après 16 semaines, le groupe traité par la clonidine ne présentait aucun bénéfice selon l'avis de l'enseignant en ce qui concerne les symptômes liés à l'ADHD (critère d'évaluation primaire), contrairement aux deux groupes traités par méthylphénidate). Selon l'avis des parents, la

clonidine seule montrait toutefois un bénéfice, mais pas le méthylphénidate en monothérapie⁶⁰.

- b. La guanfacine (titrée à une dose journalière de 2,3 ou 4 mg) a été étudiée dans la RCT pendant 5 semaines chez 345 enfants âgés entre 6 et 17 ans⁶¹. Une amélioration plus importante des symptômes a été constatée avec la guanfacine à partir de la troisième semaine du traitement, comparé au placebo. La diminution du score sur le questionnaire ADHD (range 0 à 54) avec la guanfacine à raison de 2,3 ou 4 mg par jour était, après correction pour le placebo, respectivement de 7,7; 8 et 10,4 points. Des améliorations similaires ont été constatées selon l'avis des parents, de l'enseignant et du médecin traitant. Seulement 62 % des enfants ont participé jusqu'à la fin de l'étude; les effets indésirables survenant le plus fréquemment était la fatigue, la somnolence et la sédation. La pression artérielle et la fréquence cardiaque ont diminué avec la guanfacine mais le changement était très limité⁶⁰.

Modafinil

En ce qui concerne le modafinil, qui est utilisé en narcolepsie, un effet a été démontré dans quelques études de courte durée (4 à 9 semaines) contrôlées par placebo chez des enfants et adolescents atteints d'ADHD qui ne répondent pas au traitement par stimulants^a. Dans la plupart des études, le taux d'abandons était élevé, de sorte que les résultats de l'analyse "last observation carried forward" (les dernières données sont traitées) doivent être interprétés avec prudence. Le modafinil n'a pas l'indication ADHD en Belgique (novembre 2010). Selon un rapport de la FDA, quelques cas d'éruptions cutanées graves et de syndrome de Stevens-Johnson ont été constatés chez des enfants atteints d'ADHD qui prenaient du modafinil⁶⁴. C'est pour cette raison que la FDA et l'EMA n'ont pas approuvé l'emploi du modafinil dans l'ADHD.

- a. Quatre études contrôlées par placebo ont été publiées par le même groupe de recherche:

La première RCT en double aveugle porte sur 246 enfants et adolescents atteints d'ADHD modérément sévère à sévère^{65,66}. Le modafinil a été administré pendant 9 semaines à une dose journalière entre 170 et 425 mg. D'après l'analyse "intention to treat", la diminution des symptômes était significativement plus marquée avec le modafinil qu'avec le placebo (effet thérapeutique = 0,69; IC à 95% de 0,57 à 0,82). Les résultats doivent être interprétés avec prudence: 41 % des enfants ont arrêté le traitement par modafinil; dans la moitié des cas, dans la moitié d'entre eux en raison du manque d'effet. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec le modafinil étaient l'insomnie (29% vs. 4% sous placebo) et la perte d'appétit (16% vs. 4% sous placebo).

Dans une RCT menée auprès de 248 enfants âgés de 6 à 13 ans, l'effet du modafinil dans différents schémas thérapeutiques a été étudié pendant quatre semaines (90 % des enfants ont terminé l'étude)^{4,67}. Le pourcentage d'enfants qui montraient une forte amélioration selon l'avis de l'investigateur était situé entre 30 et 33 % en ce qui concerne le modafinil contre 18 % en ce qui concerne le placebo (statistiquement non significatif)^{4,67}.

La directive de SIGN mentionne encore deux autres RCT. Dans la première RCT, 200 enfants entre 7 et 17 ans ont été randomisés entre un traitement d'une durée de 9 semaines avec le modafinil (1x/j 170 à 425 mg) ou un placebo⁶⁸. Le pourcentage d'abandons était de 30 %. 52 % des enfants dans le groupe modafinil contre 18 % dans le groupe placebo montraient une amélioration importante selon l'avis global de l'investigateur ($p < 0.0001$). Le modafinil était associé à plus d'insomnies, de céphalées, de perte de poids et de diminution de l'appétit, comparé au placebo.

Dans la deuxième RCT, 790 enfants entre 6 et 17 ans ont été randomisés entre le modafinil (340-425 mg/j) et un placebo pendant 7 semaines⁶⁹. Le taux d'abandons était de 36 %. En ce qui concerne les symptômes liés à l'ADHD, l'ampleur de l'effet selon l'avis de l'enseignant (critère d'évaluation primaire) était de 0,76 (IC à 95 % de 0,63 à 0,88, analyse "last observation carried forward").

Bupropion

Quelques études de petite taille ont révélé une amélioration des symptômes après l'administration de bupropion, mais davantage d'études sont nécessaires pour confirmer ces constatations^a. La prise de bupropion peut s'accompagner de réactions cutanées et d'urticaires, et une dose élevée (> 400 mg) peut provoquer une crise d'épilepsie⁴. Le bupropion n'est pas enregistré dans le traitement de l'ADHD (novembre 2010).

- a. Deux RCT contrôlées par placebo, avec une durée d'étude de 4 semaines, ont étudié le bupropion à 3-6 mg/kg/j. Dans la première RCT menée auprès de 109 enfants, on a constaté une amélioration des symptômes d'agressivité, d'hyperactivité et de comportement impulsif, par rapport au placebo. Dans la deuxième RCT menée auprès de 30 enfants, on a constaté une amélioration de l'hyperactivité et du score selon l'échelle d'évaluation globale (score moyen diminué de 4,0 à 2,89 avec le bupropion contre 4,0 à 3,44 avec le placebo, $p = 0,019$). Aucun bénéfice n'a été constaté sur d'autres symptômes tels que l'agitation et le comportement ("conduct")⁴.

Divers

La pémoline, qui était utilisée dans le traitement de l'ADHD, n'est plus conseillée en raison de notifications d'hépatotoxicité fatale⁴⁹. Elle n'est plus sur le marché en Belgique.

Dans une RCT contrôlée par placebo, réalisée auprès de 54 enfants et adolescents atteints d'ADHD, un traitement par *H. perforatum* (millepertuis) pendant 8 semaines n'a pas abouti à une amélioration des symptômes liés à l'ADHD. Même chez les enfants qui n'avaient jamais pris de médicaments contre l'ADHD auparavant, on n'a pas observé d'effet avec *H. perforatum*⁵⁹.

Deux études (n=105) ont comparé une préparation homéopathique au placebo, administrée pendant 6 à 18 semaines et n'ont retrouvé aucun bénéfice quant aux symptômes principaux ou selon l'évaluation globale des parents⁷⁰.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE MEDICAMENTS

Le méthylphénidate à libération prolongée versus libération normale

On suppose que le méthylphénidate à libération prolongée (MR, une fois par jour) entraîne une meilleure observance thérapeutique que le méthylphénidate à libération normale (trois fois par jour). Un autre avantage serait que la libération prolongée permettrait d'obtenir un effet plus régulier au cours de la journée et entraînerait moins de phénomènes de rebond et moins d'effets indésirables. Ces affirmations proviennent d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, mais n'ont pas été confirmées dans des études cliniques³⁵. Des études comparatives entre le méthylphénidate à libération normale versus libération prolongée n'ont pas montré de différence d'effet entre les deux formes galéniques. Il s'agit surtout de petites études de type croisé et de très courte durée (maximum deux semaines par traitement)^a.

- a. *Cinq études ont comparé le méthylphénidate à libération normale (IR), au méthylphénidate à libération prolongée (MR), tous deux administrés en monothérapie ou associés à un traitement non médicamenteux¹⁵. Une grande étude groupes-parallèles a comparé les deux formes d'administration chez 312 enfants âgés de 6 à 12 ans pendant quatre semaines. Selon l'impression globale des parents, de l'enseignant et des chercheurs, il n'y avait pas de différence entre le méthylphénidate à libération normale (dose journalière de 0,9 mg/kg répartie sur trois prises) et le méthylphénidate à libération prolongée (moyenne: 1,1 mg/kg) en ce qui concerne les symptômes principaux de l'ADHD. A la fin de l'étude, 47% des enfants recevant le méthylphénidate IR et 47% recevant le méthylphénidate MR ont présenté une forte ou très forte amélioration, comparé à 17% dans le groupe placebo.*

Il n'existe pas d'étude concernant le méthylphénidate à libération prolongée chez des enfants ayant des problèmes d'observance thérapeutique lors de l'emploi du méthylphénidate à courte durée d'action. Chez ces enfants, il n'est donc pas clair si la différence dans la fréquence d'administration entraîne une différence quant à l'efficacité ou aux effets indésirables³⁵.

En cas de mauvaise observance thérapeutique avec le méthylphénidate, il faut toujours se demander si le médicament agit suffisamment³⁵. Il est également en vigueur qu'en cas d'effet insuffisant du méthylphénidate, il faut toujours se demander si l'observance thérapeutique n'est pas trop faible.

Méthylphénidate versus dexamphétamine

Les études comparatives ne montrent pas de différence d'effet entre le méthylphénidate et la dexamphétamine. Les deux produits entraînent une amélioration de l'attention chez 70 à 80% des enfants⁴⁹. La dexamphétamine entraînerait toutefois plus souvent des effets indésirables que le méthylphénidate⁴⁹.

Méthylphénidate versus antidépresseurs

Les études comparant le méthylphénidate aux antidépresseurs tricycliques (plus particulièrement le désipramine et l'imipramine) sont rares et ne concernent que de petits groupes. Les résultats sont contradictoires⁵⁶.

Des études comparant le méthylphénidate à la réboxétine et à la sélégiline n'ont pas pu montrer de différence en ce qui concerne l'efficacité¹.

Méthylphénidate versus bupropion

Les études comparant le méthylphénidate et le bupropion montrent un intérêt moindre au niveau du traitement et plus d'effets indésirables avec le bupropion⁴⁹.

Méthylphénidate versus atomoxétine

Quatre études comparatives entre le méthylphénidate et l'atomoxétine sont décrites dans un article de synthèse du *Drug & Therapeutics Bulletin*, dont deux en double aveugle^a. Les auteurs de la revue concluent que les preuves actuelles ne permettent pas de différencier clairement le méthylphénidate de l'atomoxétine (et de la dexamphétamine) pour ce qui est de leur efficacité. L'expérience de longue date avec le méthylphénidate est un argument pour utiliser ce produit comme premier choix. Une étude a encore paru après cet article de synthèse, rapportant qu'un meilleur résultat était obtenu après six semaines avec le méthylphénidate (56% de patients répondeurs) par rapport à l'atomoxétine (45% de patients répondeurs); les deux produits étaient plus efficaces qu'un placebo (24% de patients répondeurs). Dans une deuxième phase de cette étude en double aveugle, il a été examiné quel est l'effet du

passage à l'atomoxétine: 43% des enfants qui n'avaient pas réagi au méthylphénidate avaient bien réagi à un traitement par l'atomoxétine^b.

- a. *La première étude en double aveugle examine 330 enfants âgés de 6 à 16 ans et constate que l'atomoxétine n'est pas inférieure au méthylphénidate pour ce qui est de la suppression des symptômes. La seconde étude en double aveugle examine 85 enfants âgés de 6 à 14 ans et compte parmi ses critères d'évaluation primaires la durée de l'endormissement, qui est moins longue avec l'atomoxétine 2 x l/j qu'avec le méthylphénidate 2 x/lj. Pour ce qui est des autres critères d'évaluation primaires, aucune différence n'est observée⁷¹.*
- b. *La RCT incluait 516 enfants entre 6 et 16 ans atteints d'ADHD⁷². Dans une première phase, les enfants ont reçu pendant 6 semaines de l'atomoxétine (max. 1,8 mg/kg), du méthylphénidate (max. 54 mg) ou un placebo. 45 % des enfants ont répondu au traitement par l'atomoxétine, 56 % au méthylphénidate et 24 % au placebo (les deux substances étaient significativement supérieures au placebo et le méthylphénidate était significativement supérieur à l'atomoxétine). Après la première phase interventionnelle, tous les enfants du groupe traité par le méthylphénidate (n=178) sont passés en aveugle à un traitement par atomoxétine pendant six semaines (les enfants du groupe initial traité par atomoxétine participaient à une autre étude)*
 - *34 % ont réagi à seulement un des deux produits*
 - *44 % des enfants ont réagi au traitement par méthylphénidate et également au traitement par atomoxétine*
 - *22 % des enfants n'ont pas réagi au traitement par méthylphénidate, ni au traitement par atomoxétine*
 - *parmi les enfants qui n'ont pas réagi au méthylphénidate, 43 % ont toutefois réagi ensuite à l'atomoxétine. Etant donné que les enfants ne réagissant pas à l'atomoxétine au cours de la première phase n'ont de ce fait pas été inclus dans la deuxième phase de l'étude, le pourcentage d'enfants qui n'ont pas réagi à l'atomoxétine mais qui ont réagi au méthylphénidate n'est pas connu.*
 - *parmi les enfants qui n'ont pas réagi à l'atomoxétine, 42 % avaient toutefois réagi auparavant au méthylphénidate.*

4.3. Etudes comparatives entre les traitements combinés et la monothérapie

◆ ASSOCIATION DE MEDICAMENTS

Il n'existe que très peu d'études concernant les avantages éventuels d'une association de médicaments. Dans les études disponibles, les produits suivants ont été ajoutés au traitement par stimulants centraux: désipramine, thioridazine,

halopéridol, clonidine, caféine^a.

Il existe trop peu de preuves pour pouvoir formuler des recommandations concernant l'association d'atomoxétine à des stimulants centraux^b.

L'association de psychotropes doit être réservée aux enfants présentant des troubles graves ou une co-morbidité⁴⁹.

- a. *Parmi les cinq études mentionnées dans un rapport AHRQ, deux ont étudié l'association de méthylphénidate ou de dexamphétamine avec de la caféine, 1 a étudié l'association de méthylphénidate et d'un antidépresseur (désipramine) et 2 ont étudié l'association de méthylphénidate et d'un neuroleptique (thioridazine ou halopéridol)⁵⁶. Toutes les études portaient sur un très petit nombre de patients (maximum 10), sauf l'étude analysant l'association de méthylphénidate + thioridazine. Cette étude (n=166, durée 3 semaines, diagnostic Attention Deficit Disorder) a étudié une dose élevée de méthylphénidate (moyenne: 50 mg/j) et, selon l'enseignant, une amélioration plus importante sur les principaux symptômes a été constatée avec le traitement par méthylphénidate en monothérapie ou en association avec la thioridazine qu'avec le traitement par la thioridazine en monothérapie (sans indication de la dose). Après la revue systématique d'AHRQ, ont encore été publiées deux RCT qui ont étudié si l'ajout de clonidine à un traitement par stimulants centraux pouvait renforcer la diminution des symptômes d'ADHD chez l'enfant avec co-morbidité (trouble oppositionnel avec provocation ou troubles du comportement)⁴. La première étude (n=24) a comparé la clonidine (moyenne: 0,17 mg/j) au méthylphénidate (moyenne: 35 mg/j) ainsi qu'à l'association des deux produits. Il n'y avait pas de différence d'effet entre le traitement combiné et la monothérapie. Deux des huit enfants recevant de la clonidine et quatre des huit enfants recevant un traitement combiné ont développé une bradycardie. La deuxième étude (n=67) a comparé, chez des enfants qui prenaient déjà de la dexamphétamine ou du méthylphénidate, cette monothérapie (en association avec un placebo) à un traitement auquel de la clonidine avait été ajoutée. L'association a entraîné un effet significativement supérieur sur le comportement (57% de répondeurs versus 21% pour la monothérapie), mais pas sur l'index d'hyperactivité (35% de répondeurs versus 17% pour la monothérapie). Les effets indésirables survenant le plus fréquemment avec le traitement combiné, étaient un manque d'intérêt pour autrui, une irritabilité, une tendance aux pleurs et à l'anxiété, de la somnolence et des vertiges.*
- b. *Dans une RCT de petite taille (n=17) le méthylphénidate ou le placebo a été ajouté à l'atomoxétine pendant six semaines chez des enfants atteints d'ADHD (âge: 6 à 12 ans)^{1,73}. La thérapie combinée était sûre mais pas plus efficace que l'atomoxétine seule. Les symptômes liés à l'ADHD étaient fort diminués dans les deux groupes selon l'avis des parents. Le nombre restreint de patients n'a pas permis de tirer des conclusions définitives.*

◆ ASSOCIATION DE MÉDICAMENTS ET DE TRAITEMENT NON MÉDICAMENTEUX

L'ajout d'un traitement comportemental intensif ou d'un traitement psychosocial au méthylphénidate n'entraîne pas d'avantage par rapport à un traitement médicamenteux seul^a. Aucune étude n'a été retrouvée concernant l'association avec un autre médicament que le méthylphénidate.

- a. *Dans l'étude MTA (voir 4.2.), l'association de médicaments à un traitement non médicamenteux n'a pas montré d'avantage par rapport au méthylphénidate en monothérapie¹⁷. Cent et trois enfants entre 7 et 10 ans atteints d'ADHD, qui avaient répondu auparavant au méthylphénidate, ont reçu un des traitements suivants pendant 1 an: méthylphénidate, méthylphénidate en association à un traitement psychosocial et méthylphénidate en association avec un "attention placebo" (intervention placebo)⁷⁴. La médication a été dosée individuellement et le traitement psychosocial (hebdomadaire) consistait en traitement familial, training académique, accompagnement et médiation, training des compétences sociales et psychothérapie individuelle. Les auteurs n'ont pas constaté de différence d'effet entre les groupes. Dans le groupe recevant un traitement médicamenteux, l'effet était important: après six mois l'ampleur de l'effet atteignait 1,4 (coté par les parents) et 2,5 (coté par l'enseignant). Cet effet prononcé ne laisse que peu de place à un effet supplémentaire du traitement non médicamenteux. Après l'année de traitement, la médication a été remplacée par un placebo chez tous les enfants, alors que le traitement psychosocial a été prolongée (mensuellement) chez les enfants qui recevaient déjà ce traitement. Après le passage au placebo, les enfants recevant également le traitement psychosocial ont mis plus de temps avant de récidiver (moyenne: 17,1 jours comparé à 8,6 jours en cas d'absence de traitement psychosocial et 11,7 jours pour l'intervention placebo). Ce gain de 5 jours n'est toutefois pas pertinent au niveau clinique.*

Les résultats négatifs de l'étude MTA ont été confirmés dans une étude menée chez des enfants entre 8 et 12 ans atteints d'ADHD. L'ajout d'une thérapie comportementale multimodale (comprenant une thérapie comportementale cognitive chez l'enfant, une thérapie comportementale chez les parents, et une formation de l'enseignant en thérapie comportementale) au traitement médicamenteux n'entraîne pas d'amélioration supplémentaire des symptômes chez l'enfant, ni du stress chez les parents à court terme (10 semaines). Aucun bénéfice n'a non plus été retrouvé au niveau des critères d'évaluation étudiés (comportement avec provocation, trouble du comportement, angoisse, habileté sociale, stress des parents, estime de soi chez l'enfant)⁷⁵.

D'autre part, il ressort des études que l'ajout d'un traitement médicamenteux à un traitement non médicamenteux donne effectivement un meilleur résultat qu'un traitement non médicamenteux seul. La plupart des études sont toutefois de faible qualité^a.

- a. *Dans l'étude MTA (voir 4.2) le méthylphénidate combiné à un traitement comportemental intensif s'avérait plus efficace après 14 mois que le seul traitement comportemental intensif, tant selon les parents que selon l'enseignant²⁴. Quinze RCT (n= 799) ont comparé l'effet de l'association méthylphénidate + traitement non médicamenteux à l'effet du traitement non médicamenteux seul chez l'enfant et l'adolescent entre 5 et 17 ans²³. Les résultats ont été discutés en fonction de la posologie du méthylphénidate et ce pour l'index d'hyperactivité et la qualité de vie. Le traitement combiné a montré un avantage sur l'index d'hyperactivité. Dans les deux études rapportant des résultats concernant la qualité de vie sur la base de l'échelle 'Clinical Global Impression', un meilleur résultat a été constaté avec le traitement combiné, comparé au traitement non médicamenteux. Trois RCT (n= 105) ont comparé l'association de méthylphénidate à libération prolongée + traitement non médicamenteux à un traitement non médicamenteux. Aucune de ces études n'a cependant fourni des informations sur les critères d'évaluation 'hyperactivité' et 'qualité de vie'.*

4.4. Etudes comparatives entre traitements non médicamenteux et médicamenteux

Les études comparatives entre un traitement non médicamenteux et le méthylphénidate portent souvent sur de très petits groupes, elles présentent des problèmes méthodologiques et rapportent des critères d'évaluation hétérogènes^{a,76}, ce qui empêche d'en tirer des conclusions univoques.

Il ressort de l'étude MTA (voir 4.2.) qu'après 14 mois, un meilleur résultat a été obtenu avec le traitement médicamenteux, comparé au traitement comportemental intensif pour certains symptômes de l'ADHD mais pas pour tous^b. Les sources consultées ne mentionnent aucune étude comparant un traitement non médicamenteux à d'autres médicaments que le méthylphénidate.

- a. *Dans une revue systématique, cinq RCT sont mentionnées, comparant le méthylphénidate au traitement non médicamenteux (training des parents, traitement comportemental, traitement cognitif ou modification du comportement)²³. Deux des trois RCT (224 enfants entre 5 et 12 ans, durée du traitement entre 6 semaines et 3 mois) rapportant une analyse statistique, ont montré un meilleur résultat au niveau de certains critères*

d'évaluation pour le méthylphénidate (10 à 60 mg/j ou 0,3 à 0,6 mg/kg), comparé au traitement non médicamenteux. Une de ces deux études a présenté un taux élevé d'abandons.

- b. Selon l'étude MTA, le traitement par stimulants centraux (74% des enfants prenaient du méthylphénidate à la fin de l'étude) montrait, d'après les parents et l'enseignant, un meilleur effet sur l'attention que le traitement comportemental intensif^{4,23}. Selon l'avis des parents, mais non de l'enseignant, les critères d'évaluation hyperactivité/impulsivité étaient plus améliorés avec le traitement médicamenteux, comparé au traitement comportemental. L'effet sur la relation parents-enfants ne différait pas entre les deux groupes de traitement. Le fait que le traitement comportemental ait été arrêté progressivement au cours de l'étude alors que la médication était administrée pendant toute la durée de l'étude, représentait un problème méthodologique³⁰. Des analyses complémentaires ont encore été effectuées après la première publication des résultats de l'étude. Selon une de ces analyses secondaires, 56% des enfants recevant le traitement médicamenteux présentaient une amélioration par rapport à 34% des enfants recevant le traitement comportemental. Il ressort d'une autre analyse que les enfants avec co-morbidité de trouble du comportement ont mieux répondu au traitement médicamenteux que les enfants sans co-morbidité. Les enfants avec co-morbidité d'anxiété ont tout aussi bien réagi au traitement comportemental qu'au traitement médicamenteux⁴.

5. Traitement de l'ADHD chez l'adulte

Alors que l'ADHD a longtemps été considéré comme une affection touchant les enfants, elle est actuellement de plus en plus souvent reconnue comme chronique et se prolongeant à l'âge adulte⁹. La présence d'ADHD durant l'enfance est un critère essentiel pour le diagnostic d'ADHD à l'âge adulte.

Chez l'adulte, la prévalence est estimée à 1 à 4% en fonction des critères d'évaluation^{49,77}. Les adultes souffrant d'ADHD éprouvent souvent des problèmes à se concentrer sur quelque chose, à planifier ou organiser, et à terminer des tâches, que ce soit à la maison ou au travail⁹. Il existe des échelles spécifiques pour le dépistage de l'ADHD chez l'adulte ('Adult ADHD Self-Report Scale', 'Wender Utah Rating Scale', 'Conners' Adult ADHD Rating Scales')⁹.

Traitement non médicamenteux

Selon des études randomisées, l'ajout d'une thérapie comportementale cognitive au traitement médicamenteux chez l'adulte présentant encore des symptômes d'ADHD, donne des résultats positifs^{6,78}. Aucune étude n'a été retrouvée sur l'effet de ce traitement non médicamenteux en soi. Une autre possibilité de traitement non médicamenteux est le counseling⁹. Aucune étude n'a non plus été retrouvée à ce sujet dans les sources consultées.

Traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux chez l'adulte atteint d'ADHD reste encore peu étayé; c'est surtout la courte durée des études qui ne permet pas de se prononcer en ce qui concerne l'efficacité et les effets indésirables d'un traitement à long terme.

Une méta-analyse sur l'efficacité du **méthylphénidate** chez l'adulte a montré une diminution des symptômes liés à l'ADHD après administration à dose élevée (> 80 mg/j) mais pas après administration d'une faible dose (de 0,5 mg/kg/j à 0,75 mg/kg/j)^a.

Dans une étude de petite taille, menée chez des adultes atteints d'ADHD, un effet positif de la **dexamphétamine** sur les symptômes liés à l'ADHD a été constaté^b.

En ce qui concerne l'**atomoxétine**, un effet favorable à court terme a été démontré dans des études contrôlées par placebo chez des adultes^c. Des études complémentaires à long terme sont souhaitables⁴⁹.

Les **antidépresseurs** sont cités comme une autre option de traitement chez l'adulte lorsque le traitement par stimulants centraux est contre-indiqué⁹. Une étude contrôlée par placebo a été retrouvée dans les sources consultées, indiquant un effet de la désipramine sur les symptômes de l'ADHD^d.

Le **bupropion** pourrait être éventuellement utile chez l'adulte présentant des contre-indications à l'utilisation de stimulants centraux, par exemple les adultes abusant de médicaments ou de drogues, anxieux ou dépressifs. Ce type de patients a toutefois été exclu de l'unique étude sur le bupropion, et de ce fait il n'est possible de se prononcer quant à son effet chez les patients sans comorbidité. Quarante-trois pourcent des adultes qui ont répondu favorablement au traitement, ont décidé de ne pas poursuivre le traitement après la fin de l'étude, ce qui peut indiquer une faible satisfaction par rapport à la médication^e. Les effets indésirables les plus fréquents du bupropion sont: fièvre, problèmes gastro-intestinaux, dysgueusie, céphalées et réactions cutanées. De l'hypertension et des convulsions peuvent survenir⁵⁸.

Deux petites études contrôlées par placebo suggèrent un effet du **modafinil** (uniquement enregistré en Belgique dans le traitement de la narcolepsie) à une dose de 200 mg par jour chez l'adulte atteint d'ADHD⁶.

- a. *Trois RCT incluaient au total 340 adultes atteints d'ADHD et ont duré entre 21 et 42 jours. Le risque relatif d'une amélioration globale selon l'avis du soignant était de 2,16 (IC à 95% 1,46 à 3,20) avec les doses élevées (pas de données disponibles pour les doses plus faibles). L'amélioration des principaux symptômes d'ADHD était statistiquement significative pour la dose élevée (DMS=-1,40, IC à 95% -1,80 à -1,01) mais elle ne l'était pas pour la dose plus faible (DMS=-0,29, IC à 95% -0,88 à 0,30)⁴⁷.*
- b. *Dans une RCT menée auprès de 45 adultes atteints d'ADHD, les chances d'amélioration étaient plus importantes avec la dexamphétamine qu'avec le placebo selon l'avis général du soignant (RR=4,38, IC à 95% 1,08 à 17,75). Les effets indésirables consistaient en des troubles du sommeil, une sécheresse de la bouche, une sensation de soif et une perte de poids⁴⁷.*
- c. *Dans une méta-analyse de trois RCT, une amélioration des symptômes principaux liés à l'ADHD a été retrouvée après administration d'atomoxétine à une dose entre 60 et 90 mg/kg/j. Une amélioration des symptômes principaux a été obtenue aussi bien avec la dose élevée qu'avec la dose peu élevée (dose élevée SMD= -0,44, IC à 95% de -0,62 à -0,26; dose plus faible SMD= -0,37, IC à 95% de -0,54 à -0,19) par rapport au placebo⁴⁷.*
- d. *Dans une RCT, 13 des 19 patients recevant de la désipramine ont montré, après 6 semaines, une forte ou très forte amélioration d'après l'évaluation globale, ainsi qu'une diminution des symptômes d'au moins 30%⁵⁶. Dans le groupe placebo, aucun patient n'a montré de réponse au traitement.*

- e. *Dans une RCT en double-aveugle, du bupropion (200 mg/j titrée jusqu'à 2x 200 mg/j après quatre semaines) a été administré pendant 6 semaines à 40 patients entre 20 et 59 ans, chez lesquels le diagnostic d'ADHD avait été posé sur base des critères DSM-IV³⁷⁹. Selon l'avis du médecin, 52% des adultes recevant le bupropion ont présenté une forte ou très forte amélioration après 6 semaines, par rapport à 11% des adultes recevant le placebo (NNT=3).*

6. Effets indésirables, contre-indications, et interactions cliniquement pertinentes

Pour des listes complètes des effets indésirables et des contre-indications, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées (Répertoire Commenté des Médicaments, Farmacotherapeutisch Kompas, British National Formulary et Martindale).

Les **interactions** cliniquement pertinentes pour les différentes classes thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'ADHD figurent ci-dessous.

Méthylphénidate

L'alcool peut renforcer les effets centraux du méthylphénidate. L'emploi simultané d'un inhibiteur des monoamine oxydases avec le méthylphénidate peut provoquer des poussées hypertensives; cet effet peut survenir jusqu'à deux semaines après la dernière prise de l'inhibiteur des monoamine oxydases. Le méthylphénidate peut avoir un effet inhibiteur sur la métabolisation des antidépresseurs tricycliques.

Une augmentation supplémentaire de la pression artérielle peut survenir en cas d'utilisation concomitante de médicaments hypertenseurs. La possibilité d'un risque cardio-vasculaire accru en cas d'utilisation prolongée de méthylphénidate a été rapportée.

Le méthylphénidate peut avoir un effet inhibiteur sur le métabolisme des anticoagulants coumariniques, de certains antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, primidone), du phénylbutazone.

Dexamphétamine

L'emploi simultané d'un inhibiteur des monoamine oxydases et de dexamphétamine peut provoquer des poussées hypertensives; cet effet peut survenir jusqu'à deux semaines après la dernière prise de l'inhibiteur des monoamine oxydases. En cas d'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques, le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires, par exemple l'arythmie, peut augmenter.

L'emploi concomitant de β -bloquants et de dexamphétamine peut mener à une hypertension sévère.

Atomoxétine






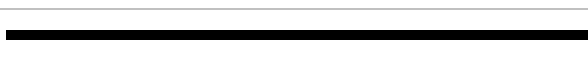
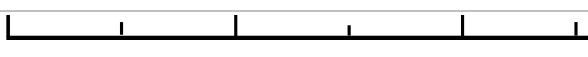
L'usage concomitant de β_2 -agonistes par inhalation, par voie orale ou en injection, peut renforcer les effets cardio-vasculaires.

Etant donné que l'atomoxétine exerce probablement un effet sur la pression artérielle et le rythme cardiaque, la prudence est de rigueur en cas d'usage concomitant d'antihypertenseurs et d'autres médicaments pouvant causer des troubles du rythme. La possibilité d'un risque cardio-vasculaire accru en cas d'utilisation prolongée d'atomoxétine a été rapportée.

L'usage concomitant d'atomoxétine et d'autres médicaments noradrénergiques (par exemple les antidépresseurs imipramine, venlafaxine, mirtazapine et décongestionnants) peut renforcer l'effet de l'atomoxétine.

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation concomitante d'atomoxétine et de médicaments augmentant le risque de convulsions.

7. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans l'ADHD

Produit/ dose journalière ¹		Nom déposé / conditionnement / dosage		 Prix public pour un jour de traitement ²  Prix pour le patient ²
méthylphénidate 30 mg	Rilatine	20 compr. (séc.)	10 mg	
	Rilatine M.R.	30 caps. Modified Release (lib. prolongée)	30 mg	
36 mg	Concerta mg	30 compr. (lib. prolongée)	36	
atomoxétine 40 mg	Strattera	28 caps.	40 mg	
				

1. Dose journalière moyenne pour le traitement, sur base du Répertoire Commenté des Médicaments 2008 et des notices. La dose journalière de l'atomoxétine est calculée pour un patient adulte. Dans le tableau sont seulement repris les dosages ayant une forme d'administration adaptée à la posologie journalière. L'atomoxétine et le méthylphénidate ne sont pas enregistrés en Belgique.

2. Source des prix : site web CBIP (www.cbip.be; prix novembre 2010) et site web INAMI (www.inami.fgov.be).

3. Conditions de remboursement Chapitre IV – Paragraphe 3130200

La spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que si elle est administrée chez les enfants à partir de 6 ans ou chez les adolescents jusqu'à l'âge de 17 ans révolus, pour le traitement de l'hyperactivité (ADHD) et qu'il est satisfait simultanément à toutes les conditions suivantes :

- le diagnostic de l'ADHD a été établi selon les critères du DSM-IV ou ICD-10, par un neurologue (pédiatrique) ou un psychiatre (pédiatrique) (numéros INAMI se terminant par 195, 687, 784), ou un médecin spécialiste ayant reçu un agrément en neurologie pédiatrique sur base des dispositions de l'Arrêté ministériel du 6 avril 1995 fixant les critères spéciaux d'agrément en neurologie pédiatrique ;
- les symptômes sont insuffisamment contrôlés par des mesures psychologiques, éducatives et sociales adaptées ;
- le traitement pharmacologique fait partie d'un schéma de traitement global comprenant d'autres mesures (psychologiques, éducatives et sociales).

Sur base d'un rapport circonstancié écrit, établi par le médecin spécialiste visé ci-dessus qui atteste dans sa demande que les conditions visées ci-dessus sont rencontrées, le médecin spécialiste délivre une attestation dont le modèle est fixé sous b de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001, et dont la durée de validité est limitée à 6 mois maximum.

Cette autorisation de remboursement peut être renouvelée pour de nouvelles périodes de maximum 12 mois chacune, sur base d'un rapport d'évolution circonstancié établi par le médecin spécialiste, et dont la poursuite du traitement est médicalement justifiée. [Source: site web CBIP et INAMI novembre 2010]

4. Conditions de remboursement Chapitre IV, voir plus haut 3 a) b) c), et de plus :

- le patient a été traité pendant 6 mois avec la rilatine 10 mg et remboursé de ce traitement, mais l'administration du médicament pendant la journée n'est pas contrôlable et il s'agit d'un patient à risque de complications fonctionnelles sévères ;
- l'administration simultanée des spécialités ci-dessus avec d'autres spécialités contenant du méthylphénidate n'est pas autorisée.

Références

1. SIGN. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. October 2009. www.sign.ac.uk
2. Bilici M, Yildirim F, Kandil S, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004;28:181-90.
3. CBIP. Prise en charge du syndrome d'hyperactivité et de manque d'attention (ADHD) chez l'enfant. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:55-9.
4. Keen D and Hadjikoumi I. ADHD in children and adolescents. *BMJ Clinical Evidence* 2008;10:312.
5. Eigenmann PA, Haenggeli CA. Food colourings and preservatives – allergy and hyperactivity. *Lancet* 2004;364:823-4.
6. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-48.
7. Guevara JP, Stein MT. Evidence based management of attention deficit hyperactivity disorder. *BMJ* 2001;323:1232-5.
8. Jensen PS. Review: stimulant pharmacotherapy for children with ADHD is associated with a reduced risk of later substance abuse disorder. Commentary on: Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, et al. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003;111:179-85. *Evidence-Based Medicine* 2003;8:188.
9. Lamberg L. ADHD often undiagnosed in adults: appropriate treatment may benefit work, family, social life. *JAMA* 2003;290:1565-7.
10. Yager J. Girls with ADHD and later comorbidities. *Journal Watch Psychiatry* February 12, 2010. Comment on: Biederman J et al. Adult psychiatric outcomes of girls with attention deficit hyperactivity disorder: 11-year follow-up in a longitudinal case-control study. *Am J Psychiatry* 2010;167:409-17.
11. Quinn PO. Girls with ADHD have an increased risk of psychopathology in Young adulthood. *Evid Based Ment Health* 2010;13:42. Comment on: Biederman J et al. Adult psychiatric outcomes of girls with attention deficit hyperactivity disorder: 11-year follow-up in a longitudinal case-control study. *Am J Psychiatry* 2010;167:409-17.
12. Bjornstad G, Montgomery P. Family therapy for attention-deficit disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD005042. DOI: 10.1002/14651858.CD005042.pub2.
13. Anonymous. Die Behandlung des Hyperkinetischen Syndroms ("Zappelphilipp-Syndrom") mit dem Amphetamin-Derivat Methylphenidat. *Arzneimittelbrief* 2001,35:12.
14. Anonymous. Multidisciplinaire richtlijn ADHD. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen. Trimbos-instituut, Utrecht 2005. www.cbo.nl

15. Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double blind and randomized trial. *BMC Psychiatry* 2004, 4:9.
16. Trebaticka J, Kopasova S, Hradecna Z, et al. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol®. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:329-335.
17. 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;370:1524-5.
18. Krisanaprakornkit T, Ngamjarus C, Witoonchart C, Piyavhatkul N. Meditation therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD006507. DOI: 10.1002/14651858.CD006507.pub2.
19. Coghill D. Neurofeedback training improves ADHD symptoms more than attention skills training. *Evid Based Ment Health* 2010;13:21. Comment on: Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, et al. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:780-9.
20. Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, et al. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:780-9.
21. Anonymous. ADHD drug risks. *JAMA* 2007;297:1307.
22. Schachter HM, Pham B, Kin J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001;165:1475-88.
23. NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: pharmacological and psychological interventions in children, young people and adults. 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.
24. Sawyer MG, Graetz B. Medication management alone or in combination with behavioural therapy was the most effective treatment for children with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2000;3:82. Comment on: The MTA cooperative group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
25. De Clercq T, Poelman T. Quel est l'effet à moyen terme d'un traitement médicamenteux du SDAH? *Minerva* 2008;7:138-9. Comment on: Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:989-1002.
26. Connor DF. Review: short acting methylphenidate has short term efficacy in children and adolescents with attention deficit disorder. *Evid Based Ment Health* 2002;5:50. Comment on: Schachter HM, Pham B, King J, et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 27:1475-88.

27. Jensen PS. Review: methylphenidate and psychosocial treatments either alone or in combination reduce ADHD symptoms. *Evid Based Ment Health* 2009;12:18. Comment on: Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, et al. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clin Psychol Prev* 2008;28:783-800.
28. Wolraich ML. Methylphenidate may improve symptoms but does not increase response compared with placebo in preschool children with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2007;10:60. Comment on Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1284-93.
29. Coghill D. Use of stimulants for attention deficit hyperactivity disorder. *BMJ* 2004;329:907-8.
30. Anonymous. Hyperactivité avec déficit de l'attention: gare au dérapage (suite). Le méthylphénidate n'est qu'un recours. *La Revue Prescrire* 2004;24:289-291.
31. Pocock N. Use of stimulants to treat ADHD does not seem to increase risk of substance misuse in adulthood. *NHS News & Updates* 05/03/2008
32. Bauchner H. Long-term effects of stimulants in children with ADHD. *Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine* August 12, 2009. Comment on: Biederman J et al. Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009;124:71.
33. Anonymous. Blickpunkt. Methylphenidat (Ritalin U.A.) – zunehmend uberverordnet? *Arznei-telegramm* 2000;31:65.
34. Anonymous. A new long-acting methylphenidate (Concerta). *Medical Letter* 2000;42:80-81.
35. Schutte K. Methylfenidaat (Concerta®), nieuwe toedieningsvorm. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:57-8.
36. NHS. Modified-release methylphenidate for ADHD. NHS 2003, Drug update no 25.
37. DuPaul GJ, Eckert TL. The effects of school-based interventions for attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *School Psychology Review* 1997;26:5-27.
38. van Gompel AHP. Methylfenidaat bevattende producten met gereguleerde afgifte niet onderling uitwisselbaar. *Geneesmiddelenbulletin* 2007;41:47.
39. Prodigy Guidance – Attention deficit disorder – methylphenidate (NICE guidance). www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=ADHD
40. Stein MT. Boys and girls with ADHD have different responses to methylphenidate. *Journal Watch* August 15, 2007. Comment on: Sonuga-Barke EJS et al. Sex differences in the response of children with ADHD to once-daily formulations of methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:701-10.
41. Anonymous. Update on drugs for hyperactivity in childhood. *Drug Ther Bull* 2007;45:37-40.
42. CBIP. Remboursement de la Rilatine (methylphénidate). *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:79.

43. Stein MT. Do stimulant medications stunt growth? Journal Watch 12 september 2007. Comment on: Swanson JM et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:1015-27.
44. Bauchner H. The safety of stimulants in children. Journal Watch January 2, 2008. Comment on: Winterstein AG et al. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2007;120:e1494.
45. Kuehn BM. Stimulant use linked to sudden death in children without heart problems. JAMA 2009;302:613-4.
46. Wohlfarth TD. Atomoxetine (Strattera®) geregistreerd. Geneesmiddelenbulletin 2005;39:105-6.
47. CKS. Attention deficit hyperactivity disorder. Clinical Knowledge Summaries June 2009. www.cks.nhs.uk
48. Wohlfarth TD. Atomoxetine (Strattera®) geregistreerd. Geneesmiddelenbulletin 2005;39:105-6.
49. Rappley MD. Attention deficit hyperactivity disorder. N Engl J Med 2005;352:165-73.
50. FDA. Public Health Advisory. Suicidal thinking in children. 29 sept 05
51. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Risque de comportement suicidaire et de convulsions avec l'atamoxétine. Folia Pharmacotherapeutica 2007;34:99.
52. Anonymous. Atomoxetine. Hyperactivité avec déficit de l'attention: pas mieux que le méthylphénidate. La Revue Prescrire 2009;312:731-5.
53. NICE. Attention deficit hyperactive disorder (ADHD) – methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine (review). Technology Appraisals TA98, March 2006.
54. Adderall and Adderall XR (amphetamine). FDA Alert 02/09/05: Sudden death in children.
55. Anonymous. Utilisation d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents souffrant de dépression: état de la question. Folia Pharmacotherapeutica 2004;31:100-3.
56. AHRQ. Treatment of attention deficit/ hyperactivity disorder. Publication No. 00-E005, November 1999.
57. Greenhill L. Review: clonidine is effective for reducing symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. Evid Based Ment Health 2000;3:74. Comment on: 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;38:1551-9.
58. Répertoire Commenté des Médicaments 2010. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. www.cbip.be
59. Weber W, Vander Stoep A, McCarty RL, et al. Hypericum perforatum (St John's Wort) for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2008;299:2633-41.

60. Stein MT. Guanfacine and clonidine: what are their roles in ADHD treatment in children? *Journal Watch* March 26, 2008. Comment on: Biederman J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121:e73. and Palumbo DR et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:180.
61. Biederman J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121:e73.
62. Kemp A. Food additives and hyperactivity. Evidence supports a trial period of eliminating colourings and preservatives from the diet. *BMJ* 2008;336:1144.
63. Geller B. Psychiatric adverse events with ADHD drugs. *Journal Watch Psychiatry* March 23, 2009. Comment on: Mosholder AD et al. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics* 2009;123:611.
64. Anonymous. Modafinil: atteintes cutanées graves. *La Revue Prescrire* 2006;274:503.
65. Barry RJ and Clarke AR. Modafinil improves symptoms of ADHD compared with placebo in young people. *Evid Based Ment Health* 2006;9:68. Comment on: Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. 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;116:E777-84.
66. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. 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;116:e777-e784. DOI: 10.1542/peds.2005-0617.
67. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:727-35.
68. Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:503-11.
69. Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, et al. Modafinil film coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2006;67:137-47.
70. Coulter MK, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005648. DOI: 10.1002/14651858.CD005648.pub2.
71. Sangal RB, Owens J, Allen AJ et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006;29:73-1585.

72. Geller B. Atomoxetine vs. methylphenidate for ADHD. *Journal Watch* April 14, 2008. Comment on: Newcorn JH et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008;165:721-30.
73. Carlson GA, Dunn D, Kelsey D, et al. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2007;1:10 DOI:10.1186/1753-2000-1-10
74. Scahill L. Adding psychosocial therapy to methylphenidate may not improve its effectiveness in stimulant responsive children with ADHD. *Evid Based Ment Health* 2005;8:9. Comment on: Abikoff H, Hechtman L, Klein RG, et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:802-11.
75. Doghill D. Adding multimodal behavioural therapy to methylphenidate does not improve ADHD outcomes. *Evid Based Ment Health* 2007;10:124. Comment on: van der Oord S, Prins PJM, Oosterlaan J, et al. Does brief, clinically based, intensive multimodal behavior therapy enhance the effects of methylphenidate in children with ADHD? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:48-57.
76. Margo G. Review: pharmacological interventions are more effective than non-pharmacological for attention deficit hyperactivity disorder. *Evid Based Med* 2000;5:179. Comment on: Jadad AR, Boyle M, Cunningham C, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999 Nov:1-341.
77. Kooij JJS, Buitelaar JK, van den Oord EJ, et al. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychological Medicine* 2004;34:1-11.
78. Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, et al. Cognitive behavioural therapy vs. relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:875-80.
79. Ferre JC. Bupropion improved symptoms in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Evid Based Ment Health* 2001;4:92. Comment on: Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158:282-8.
80. Anonymous. Colorants alimentaires et symptômes d'hyperactivité chez des enfants. *La Revue Prescrire* 2009;29:433.