

# 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](http://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'anxieux 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](http://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'adolescent<sup>1</sup>. 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<sup>1,2,3</sup>:

- 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'enfant<sup>4</sup>. 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<sup>1,2,4</sup>.

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 discussions<sup>1</sup>. 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<sup>1,5</sup>.

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)<sup>2</sup>. 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 étudiée<sup>4</sup>. La prévalence est surestimée lorsqu'un dérangement du comportement n'est pas pris en compte<sup>6</sup>. Dans une revue systématique, les estimations chez des enfants de 6 à 12 ans variaient entre 4,2 et 26%<sup>7</sup>; la plupart des estimations se situe entre 5 et 10%<sup>1</sup>. L'ADHD survient trois à quatre fois plus fréquemment chez les garçons que chez les filles<sup>4</sup>. Les filles atteintes d'ADHD ont moins de chance d'être orientées vers des centres spécialisés que les garçons<sup>6</sup>.

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 adulte<sup>7</sup>. 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%)<sup>1,7</sup>. 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 comportement<sup>1</sup>. 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<sup>1,2</sup>. 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<sup>1,2,4,8-11</sup>.

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 possibles<sup>4</sup>.



### 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<sup>1,4</sup>. 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 indésirables<sup>2</sup>.

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»<sup>7</sup>. 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<sup>a</sup>. 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<sup>1,37</sup>. 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<sup>b</sup>.

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 question<sup>4</sup>.*

*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 hyperactivité<sup>12</sup>. 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<sup>2,4</sup>. 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<sup>12,13</sup>.

- 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'attente<sup>14</sup>. 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'ADHD<sup>1</sup>. Un régime éliminatoire peut de plus représenter un dérangement sensible dans la vie quotidienne de l'enfant<sup>5</sup>.

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

raffiné dans l'alimentation<sup>a,6</sup>.

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)<sup>b,1</sup>. Lorsqu'une déficience en fer est diagnostiquée, le traitement de ce déficit peut cependant avoir un effet positif<sup>1</sup>. Des études contrôlées par placebo suggèrent que certains additifs alimentaires pourraient mener à une hyperactivité, mais l'effet est minime<sup>c,2</sup>.

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'aspartame<sup>1</sup>.*

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/lj pendant 12 semaines<sup>82</sup>. 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 semaines<sup>15</sup>. 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 traitement<sup>16</sup>.*

*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'ADHD<sup>4</sup>.

- c. Une étude randomisée porte sur 277 enfants âgés de trois ans recrutés dans la population générale<sup>5</sup>. 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 univoques<sup>17</sup>. 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<sup>62,80</sup>.

## **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<sup>1,13,18</sup>.

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<sup>a</sup>.

- 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 répondeurs 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<sup>19,20</sup>.

## 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 jeunes<sup>4</sup>. 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 FDA<sup>21</sup>.

### 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'attention<sup>22</sup>. Les résultats sont également contradictoires quant à l'effet sur la qualité de vie<sup>23</sup>. 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<sup>a</sup>.

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<sup>23,26,27</sup>.

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'ADHD<sup>4</sup>. 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<sup>b</sup>. 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)<sup>13</sup>. 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 concernées<sup>24</sup>. 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. Étant 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 terme<sup>25</sup>.

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<sup>c</sup>. 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  $\leq 18$  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'ADHD<sup>26</sup>. 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)<sup>27</sup>.
- 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 détaillée<sup>23</sup>. Parmi les 579 enfants qui participaient à l'étude MTA, 485 enfants ont été réévalués trois ans après la fin de l'étude<sup>25</sup>.
- 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 médication<sup>28</sup>.



## • **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 médicamenteux<sup>1</sup>. 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 avancé<sup>13</sup>. Des études complémentaires sont nécessaires sur l'effet du méthylphénidate à plus long terme et sur la durée optimale du traitement<sup>29</sup>. 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%<sup>6,8,30</sup>. D'autres études prospectives n'ont toutefois pas pu démontrer un effet protecteur du traitement<sup>9</sup>.

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<sup>b</sup>.

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)<sup>8,30</sup>. 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 constatée<sup>30</sup>.*

*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 stimulants<sup>31</sup>.

- 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 élevé<sup>32</sup>.

### ▪ **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<sup>1,23</sup>. Ces conseils ne sont pas basés sur des études comparatives<sup>1</sup>. Il n'existe que des données provenant de comparaisons indirectes, plaidant plutôt pour des doses élevées<sup>a</sup>. L'effet du méthylphénidate se maintient pendant 3 à 5 heures<sup>33,34</sup>. 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 hebdomadaire<sup>1</sup>.

Le méthylphénidate à libération prolongée (MR) est une forme galénique du méthylphénidate agissant encore 12 heures après la prise<sup>35,36</sup>. 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<sup>b</sup>. La plupart des études sont toutefois de faible qualité méthodologique<sup>23</sup>. 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<sup>c</sup>.

Il y a lieu d'attirer l'attention sur le fait que les différents produits contenant du méthylphénidate à libération contrôlée (Concerta<sup>®</sup> et Rilatine MR<sup>®</sup>) ne peuvent pas être considérés comme interchangeables<sup>38</sup>.

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<sup>d</sup>. 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<sup>1,39</sup>. 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'ADHD<sup>1</sup>, 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 ( $\leq 15$  mg/lj), une dose moyenne (1530 mg/lj) ou une dose élevée ( $>30$  mg/lj)<sup>23</sup>. 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<sup>5</sup>). 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 garçons<sup>40</sup>.*
- 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-end<sup>14</sup>.*

### ▪ **Effets indésirables**

Les effets indésirables du méthylphénidate dépendent de la dose et surviennent principalement au début du traitement<sup>35</sup>. 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<sup>4,23</sup>. Il n'existe que peu de données concernant l'innocuité d'un traitement à long terme<sup>35</sup>. 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<sup>a,3</sup>.

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<sup>b</sup>; il convient aussi de rechercher l'apparition de tics ou d'une dépression<sup>3</sup>.

La prise de méthylphénidate peut masquer une dépression<sup>41</sup>. Le méthylphénidate ne peut être interrompu que sous surveillance étroite étant donné qu'une dépression et une hyperactivité chronique peuvent ainsi être démasquées<sup>3</sup>. 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<sup>c,63</sup>.

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'ADHD<sup>3</sup>.

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 tics<sup>3</sup>.

Le méthylphénidate est remboursé chez les enfants à partir de 6 ans sous certaines conditions<sup>42</sup> (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 médicaments<sup>43</sup>.*
- 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 stimulants<sup>44</sup>.  
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)<sup>45</sup>.*

## **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'enfant<sup>47</sup>. 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<sup>a</sup>. 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'administration<sup>1</sup>. Il n'existe que quelques études concernant l'efficacité à plus long terme<sup>46</sup>.

- 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)<sup>47</sup>.*

### ▪ **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 somnolence<sup>1</sup>.

De nombreux patients traités par l'atomoxétine présentent une légère augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle<sup>41</sup>. L'atomoxétine est assez récente et son innocuité à long terme n'est pas certaine<sup>41</sup>.

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 définitives<sup>48</sup>. 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<sup>13,48,49</sup>. 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<sup>a,50</sup>. 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 ans<sup>51</sup>. *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%)<sup>1,52</sup>.*

## La dexamphétamine

La dexamphétamine est une amine sympathicomimétique à action centrale stimulante et effet anorexique<sup>53</sup>. 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<sup>a</sup>. En Belgique, la dexamphétamine est uniquement disponible sous forme de préparation magistrale. La posologie recommandée varie entre 2,5 et 40 mg par jour<sup>1</sup>.

Selon les études contrôlées par placebo, les effets indésirables sont une diminution de l'appétit et des troubles du sommeil<sup>4</sup>. Les contre-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 traitement<sup>3</sup>.

Des cas de mort subite ont été rapportés chez des enfants et adolescents qui prenaient une association de dexamphétamine et d'amphétamine<sup>54</sup>. 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)<sup>4,23</sup>. 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<sup>a</sup>. En général, on considère que les antidépresseurs tricycliques doivent être utilisés avec prudence chez l'enfant, étant donné le risque d'effets indésirables graves<sup>55</sup>.

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<sup>b</sup>.

- 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 semaines<sup>56</sup>.
- 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'impulsivité<sup>1</sup>.

### **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 routine<sup>6</sup>.

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<sup>a</sup>. Les effets indésirables sont entre autres sécheresse de la bouche, sédation et bradycardie<sup>57,58</sup>. En cas d'arrêt brusque du traitement, une hypertension rebond peut survenir<sup>58</sup>. 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<sup>b</sup>.

- a. Une revue systématique a inclus 6 RCT (n=146, âge moyen 11 ans) concernant l'effet de la clonidine<sup>4</sup>. 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)<sup>4</sup>. 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 monothérapie<sup>60</sup>.

- 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 ans<sup>61</sup>. 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 limité<sup>60</sup>.

## **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<sup>a</sup>. 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 modafinil<sup>64</sup>. 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<sup>65,66</sup>. 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)<sup>4,67</sup>. 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)<sup>4,67</sup>.*

*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/lj 170 à 425 mg) ou un placebo<sup>68</sup>. 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/lj) et un placebo pendant 7 semaines<sup>69</sup>. 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<sup>a</sup>. La prise de bupropion peut s'accompagner de réactions cutanées et d'urticaires, et une dose élevée (> 400 mg) peut provoquer une crise d'épilepsie<sup>4</sup>. 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/lj. 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")<sup>4</sup>.*

## Divers

La pémoline, qui était utilisée dans le traitement de l'ADHD, n'est plus conseillée en raison de notifications d'hépatotoxicité fatale<sup>49</sup>. 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*<sup>59</sup>.

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 parents<sup>70</sup>.

### ◇ 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 cliniques<sup>35</sup>. 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)<sup>a</sup>.

- 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 médicamenteux<sup>15</sup>. 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 indésirables<sup>35</sup>.

En cas de mauvaise observance thérapeutique avec le méthylphénidate, il faut toujours se demander si le médicament agit suffisamment<sup>35</sup>. 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 enfants<sup>49</sup>. La dexamphétamine entraînerait toutefois plus souvent des effets indésirables que le méthylphénidate<sup>49</sup>.

### **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 contradictoires<sup>56</sup>.

Des études comparant le méthylphénidate à la réboxétine et à la sélégiline n'ont pas pu montrer de différence en ce qui concerne l'efficacité<sup>1</sup>.

### **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 bupropion<sup>49</sup>.

### **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<sup>9</sup>. 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<sup>b</sup>.

- 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 1j qu'avec le méthylphénidate 2 x1j. Pour ce qui est des autres critères d'évaluation primaires, aucune différence n'est observée<sup>71</sup>.*
- b. *La RCT incluait 516 enfants entre 6 et 16 ans atteints d'ADHD<sup>72</sup>. 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<sup>a</sup>.

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

L'association de psychotropes doit être réservée aux enfants présentant des troubles graves ou une co-morbidité<sup>49</sup>.

- 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)<sup>56</sup>. 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/lj) 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)<sup>4</sup>. La première étude (n=24) a comparé la clonidine (moyenne: 0,17 mg/lj) au méthylphénidate (moyenne: 35 mg/lj) 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)<sup>1,73</sup>. 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<sup>a</sup>. 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 monothérapie<sup>17</sup>. 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)<sup>74</sup>. 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)<sup>75</sup>.*

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<sup>a</sup>.

- 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'enseignant<sup>24</sup>. 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 ans<sup>23</sup>. 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<sup>a,76</sup>, 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<sup>b</sup>. 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)<sup>23</sup>. 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/lj 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<sup>4,23</sup>. 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 méthodologique<sup>30</sup>. 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 médicamenteux<sup>4</sup>.

## 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 adulte<sup>9</sup>. 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<sup>49,77</sup>. 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 travail<sup>9</sup>. 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')<sup>9</sup>.

### 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<sup>6,78</sup>. 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 counseling<sup>9</sup>. 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)<sup>9</sup>.

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<sup>b</sup>.

En ce qui concerne l'**atomoxétine**, un effet favorable à court terme a été démontré dans des études contrôlées par placebo chez des adultes<sup>c</sup>. Des études complémentaires à long terme sont souhaitables<sup>49</sup>.

Les **antidépresseurs** sont cités comme une autre option de traitement chez l'adulte lorsque le traitement par stimulants centraux est contre-indiqué<sup>9</sup>. Une étude contrôlée par placebo a été retrouvée dans les sources consultées, indiquant un effet de la désipramine sur les symptômes de l'ADHD<sup>d</sup>.

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<sup>e</sup>. 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 survenir<sup>58</sup>.

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'ADHD<sup>6</sup>.

- 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)<sup>47</sup>.*
- 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 poids<sup>47</sup>.*
- 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 placebo<sup>47</sup>.*
- 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%<sup>56</sup>. 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-IV<sup>379</sup>. 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  $\beta$ -bloquants et de dexamphétamine peut mener à une hypertension sévère.

## Atomoxétine

L'usage concomitant de  $\beta_2$ -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 <sup>1</sup>		Nom déposé / conditionnement / dosage	Prix public pour un jour de traitement <sup>2</sup> Prix pour le patient <sup>2</sup>	
méthylphénidate	30 mg	Rilatine 20 compr. (séc.) 10 mg		<sup>3</sup>
	30 mg	Rilatine M.R. 30 caps. Modified Release (lib. prolongée) 30 mg		<sup>4</sup>
	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 poids de 35 kg. 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 pour l'utilisation chez l'adulte.

2. Source des prix : site web CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be); prix novembre 2010) et site web INAMI ([www.inami.gov.be](http://www.inami.gov.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 du trouble déficitaire de l'attention avec 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, 689, 760, 764, 770, 774, 780 of 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 des médecins spécialistes 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 conseil délivre au bénéficiaire 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 visé ci-dessus, qui démontre que la poursuite du traitement est médicalement justifiée. [Source: site web CBIP et INAMI novembre 2010]

- 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 enfant ayant des limitations 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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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, Biderman 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.