



# Traitement pharmacologique du trouble déficit de l'attention avec hyperactivité de l'adulte

Le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDA-H) n'est pas exclusivement limité à l'enfance et à l'adolescence, mais il persiste souvent chez l'adulte, où l'on estime sa prévalence en population générale à environ 4% à 5%. Il s'accompagne d'importantes difficultés psychologiques, sociales et professionnelles. Il est essentiel de veiller au dépistage de ce trouble chez l'adulte. En effet, les psychostimulants et certains antidépresseurs ont une efficacité thérapeutique démontrée par de nombreuses études contrôlées. Le traitement du TDA-H devrait avoir comme objectif premier d'améliorer les capacités attentionnelles et de réduire les comportements impulsifs.

## INTRODUCTION

Le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDA-H), longtemps considéré comme exclusivement limité à l'enfance et à l'adolescence, persiste souvent à l'âge adulte sous des formes cliniques plus ou moins sévères. Ce point a été bien établi par plusieurs études prospectives,<sup>1</sup> ainsi que par des études épidémiologiques conduites en population générale. Kessler et coll., en adoptant des critères restrictifs de définition du trouble (apparition de la symptomatologie avant l'âge de sept ans), ont estimé à 4,4% la prévalence du TDA-H chez l'adulte<sup>2</sup> (chez les enfants et les adolescents, une analyse récente donne une prévalence de 5,29%).<sup>3</sup> Cette étude a par ailleurs confirmé l'importance de la comorbidité chez les adultes souffrant d'un TDA-H et indiqué que la majorité des sujets répondant à ce diagnostic n'étaient pas en traitement pour ce trouble. L'étude de Fayyad et coll., menée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans une dizaine de pays, donne une prévalence moyenne du TDA-H chez l'adulte de 3,4%.<sup>4</sup>

Cliniquement, le TDA-H se caractérise par des troubles de l'attention, du contrôle des impulsions et par une hyperactivité motrice ; il tend à s'atténuer au fil des ans pour souvent prendre la forme d'une expérience subjective pénible marquée par l'hyperactivité mentale et l'impossibilité de se détendre. Quant aux déficits attentionnels, ils persistent et parfois s'aggravent. Des symptômes dépressifs et anxieux sont très souvent présents, mais ils ne sont pas inclus dans les critères de définition du trouble.

Le TDA-H a des conséquences délétères dans de nombreux domaines : scolarité et formation, vie professionnelle, relations interpersonnelles, affectives et sociales.<sup>5</sup> Il augmente le risque de dépendance à l'alcool et aux drogues, et celui d'accidents divers ;<sup>6</sup> par ailleurs, il s'accompagne souvent d'une perte d'estime de soi, d'un sentiment d'échec et d'inaccomplissement.

L'étiopathogénie du TDA-H commence à se dévoiler. On constate des facteurs génétiques de susceptibilité, en particulier les gènes participant à la régulation de la neurotransmission dopaminergique.<sup>7,8</sup> Des perturbations neuropsychologiques sont souvent présentes (troubles des fonctions exécutives, de la mémoire de travail, des mécanismes d'inhibition, etc.), en lien avec un dysfonctionnement dopaminergique et noradrénergique dans certains circuits fonctionnels préfronto-sous-corticaux.

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 1638-43

M. Rollini  
P. Baud

### Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is not restricted to childhood or adolescence, but often persists into adulthood, with an estimated prevalence of 4% to 5%. It often comes along with a significant negative impact on educational, occupational and social outcomes in adults.

It is important to pay a particular attention on the screening of this neuropsychiatric disorder. Indeed, numerous controlled studies have clearly established the effectiveness of psychostimulants, and to a lesser extent of some antidepressants, in the treatment of adult ADHD. The pharmacological treatment of this disorder should aim to control symptoms and limit the long-term consequences of dysfunctional behaviours.

## Un diagnostic parfois difficile

Les données cliniques, épidémiologiques et étiopathogéniques permettent de soutenir que le TDA-H constitue une entité nosologique à part entière. Il s'agit donc, en présence de signes d'appel, de diagnostiquer ce trouble, d'autant qu'il existe des médicaments efficaces, capables d'en atténuer significativement la symptomatologie.

Toutefois, du fait de la comorbidité, ce diagnostic est parfois difficile à poser. En effet, près de 80% des adultes souffrant d'un TDA-H présentent au moins un autre trouble psychiatrique, et parfois plusieurs.<sup>9-11</sup>

Le **tableau 1** donne des valeurs indicatives, obtenues à partir de plusieurs travaux. L'existence d'un trouble anxieux, d'un trouble de l'humeur (dépression majeure, dysthymie, trouble bipolaire), d'un trouble de la personnalité (personnalité antisociale, personnalité *borderline*), d'une dépendance à l'alcool ou à des drogues compliquent la démarche diagnostique. Le tabagisme est très fréquent, ainsi que les troubles du sommeil, parfois sous la forme du syndrome des jambes sans repos.

**Tableau 1. TDA-H: comorbidités les plus fréquentes chez l'adulte**

Comorbidité	Prévalence
Dépression	20-30%
Trouble bipolaire	8%
Trouble anxieux	20-30%
Abus de substances	25-50%
Troubles de personnalité	25%

## TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DU TDA-H

Il vise à réduire les symptômes les plus invalidants: distractibilité, difficultés à soutenir l'attention, tendance à l'impulsivité, aux oublis, à la désorganisation. D'autres manifestations symptomatiques, comme l'instabilité de l'humeur et/ou l'incapacité à contrôler certaines émotions (explosions de rage et de colère) peuvent aussi bénéficier du traitement pharmacologique.

### Psychostimulants

Le méthylphénidate est le psychostimulant le plus connu et le plus fréquemment prescrit pour le traitement du TDA-H, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. D'autres psychostimulants ont démontré leur efficacité: dextrométhylphénidate, amphétamines, dextroamphétamines et mélanges de sels d'amphétamines. Actuellement, seul le méthylphénidate est commercialisé en Suisse et enregistré par Swissmedic pour le traitement du TDA-H. Selon la spécialité (il en existe trois en Suisse), cette indication ne concerne que l'enfant (Ritaline, Medikinet) ou l'enfant dès six ans et l'adolescent jusqu'à dix-huit ans (Concerta). Aucune indication, ou contre-indication, n'est spécifiée pour l'adulte. Cependant, à la rubrique «posologie/mode d'emploi» de la spécialité Medikinet, il est signalé que «des

troubles hyperkinétiques peuvent toutefois subsister à l'âge adulte; un traitement avec Medikinet peut donc se prolonger au-delà de la puberté». En Suisse, malgré le niveau de preuves d'efficacité élevé des psychostimulants, il n'est pas rare que les assurances maladie refusent de prendre en charge ces traitements chez l'adulte, ce qui, du fait de la prévalence élevée et des conséquences psychosociales délétères de ce trouble, pose un réel problème de santé publique. Aux Etats-Unis, la Food and drug administration (FDA) a officiellement reconnu le dextrométhylphénidate et le mélange de sels d'amphétamines pour le traitement du TDA-H de l'adulte.

De manière générale, ces psychostimulants exercent leur action en bloquant la recapture présynaptique de la dopamine et de la noradrénaline; des travaux récents révèlent qu'à faibles doses, ils augmentent nettement la libération des catécholamines dans le cortex préfrontal.<sup>12</sup> Au niveau périphérique, ils exercent principalement une action vasoconstrictrice et peuvent entraîner une augmentation modérée de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.<sup>13</sup> Les études cliniques réalisées chez l'adulte démontrent leur efficacité dans le traitement du TDA-H (**tableau 2**); celle du méthylphénidate est aussi marquée sur les troubles attentionnels que sur les symptômes d'hyperactivité-impulsivité.

Le développement d'une tolérance semble rare, mais la question de l'innocuité à long terme reste posée. Quant au risque d'addiction, souvent redouté, il apparaît, du fait de certaines particularités pharmacocinétiques, extrêmement réduit avec le méthylphénidate, pour autant que son emploi soit conforme aux prescriptions: administration per os, aux posologies recommandées (pas plus de 1 mg/kg).<sup>14</sup>

Maladies cardiovasculaires, hypertension artérielle sévère non contrôlée, arythmies, angine de poitrine grave, glaucome et hyperthyroïdie représentent les principales contre-indications des psychostimulants. Une prudence particulière est de mise en cas de tics moteurs ou de maladie de Gilles de la Tourette, mais aussi en présence d'une anxiété importante ou de tout autre trouble psychiatrique que l'introduction d'un psychostimulant pourrait péjorer.

En cas de toxicodépendance, le traitement du TDA-H par le méthylphénidate est souvent compliqué et son efficacité moindre. Certaines études réalisées chez des sujets dépendants de la cocaïne ou sous traitement de méthadone sont cependant encourageantes, indiquant une amélioration des symptômes du TDA-H, ainsi qu'une diminution des envies (*craving*) pour les substances.

### Autres psychotropes

L'atomoxétine (non commercialisée en Suisse) a été approuvée par la FDA pour le traitement du TDA-H de l'adulte et son effet thérapeutique démontré lors de plusieurs études contrôlées (**tableau 2**). Elle inhibe sélectivement la recapture présynaptique de la noradrénaline.

Le bupropion, à la fois antidépresseur et psychostimulant, inhibe la recapture neuronale de la dopamine et de la noradrénaline; des études contrôlées ont démontré son efficacité dans le traitement du TDA-H, ce qui à ce jour n'est pas le cas de la venlafaxine, un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

**Tableau 2. TDA-H: efficacité des psychotropes chez l'adulte**

n.c.: non communiqué; \*: information non disponible.

Etudes	Substances	Posologies	Patients	% répondeurs à la substance active	% répondeurs au placebo
Spencer et coll. (1995) <sup>17</sup>	Méthylphénidate	1,0 mg/kg/j	23	78%	4%
Spencer et coll. (1998) <sup>18</sup>	Atomoxétine	76 mg/j (moyenne)	22	52%	n.c.
Paterson et coll. (1999) <sup>19</sup>	Dexamphétamine	*	68	Supérieur au placebo	n.c.
Taylor et coll. (2000) <sup>20</sup>	Modafinil Dexamphétamine	200 mg/j (moyenne) 20 mg/j (moyenne)	22	Supérieur au placebo Supérieur au placebo	n.c.
Wilens et coll. (2001) <sup>21</sup>	Bupropion	400 mg/j	40	76%	37%
Spencer et coll. (2001) <sup>22</sup>	Mélange de sels d'amphétamine	60 mg/j	27	70%	7%
Kuperman et coll. (2001) <sup>23</sup>	Bupropion SR Méthylphénidate	300 mg/j (max.) 0,9 mg/kg/j (max.)	30	64% 50%	27%
Tenenbaum et coll. (2002) <sup>24</sup>	Méthylphénidate	«Posologie conservative»	24	Identique au placebo	n.c.
Schubiner et coll. (2002)(a) <sup>25</sup>	Méthylphénidate	*	48	Supérieur au placebo	n.c.
Michelson et coll. (2003) <sup>26</sup>	Atomoxétine	60-120 mg/j	536	Supérieur au placebo	n.c.
Bouffard et coll. (2003) <sup>27</sup>	Méthylphénidate	30 mg/j 45 mg/j	30 30	Supérieur au placebo aux deux posologies	n.c.
Turner et coll. (2004) <sup>28</sup>	Modafinil	200 mg/j	20	Supérieur au placebo	n.c.
Kooij et coll. (2004) <sup>29</sup>	Méthylphénidate	1,0 mg/kg/j	45	51%	18%
Spencer et coll. (2005) <sup>30</sup>	Méthylphénidate	1,1 mg/kg/j	146	76%	19%
Adler et coll. (2005) <sup>31</sup>	Atomoxétine	*	384	Supérieur au placebo	n.c.
Boonstra et coll. (2005) <sup>32</sup>	Méthylphénidate	1,0 mg/kg/j	43	Supérieur au placebo	n.c.
Carpentier et coll. (2005)(b) <sup>33</sup>	Méthylphénidate	0,6 mg/kg/j	25	36%	20%
Wilens et coll. (2005) <sup>34</sup>	Bupropion XL	450 mg/j (max.)	162	53%	31%
Levin et coll. (2006)(c) <sup>35</sup>	Méthylphénidate Bupropion	* *	98	Identique au placebo Identique au placebo	n.c.
Biederman et coll. (2006) <sup>36</sup>	Méthylphénidate OROS	1,3 mg/kg/j (max.)	141	66%	39%
Weiss et coll. (2006) <sup>37</sup>	Déxamphétamine	*	98	85,7%	21,1%
Weisler et coll. (2006) <sup>38</sup>	Mélange de sels d'amphétamine	20-60 mg/j	255	Supérieur au placebo	n.c.
Levin et coll. (2007)(d) <sup>39</sup>	Méthylphénidate	*	106	55%	47%
Spencer et coll. (2007) <sup>40</sup>	Dexaméthylphénidate	20-40 mg/j	221	Supérieur au placebo	n.c.
Reimherr et coll. (2007) <sup>41</sup>	Méthylphénidate OROS	0,75 mg/kg/j	41	Supérieur au placebo	n.c.
Jain et coll. (2007) <sup>42</sup>	Méthylphénidate	*	50	Supérieur au placebo	n.c.

Ce tableau est une revue de la littérature portant sur les études contrôlées de traitements du TDA-H de l'adulte publiées jusqu'en 2007. Les études sur les psychostimulants donnent des résultats assez homogènes, avec un niveau de preuves d'efficacité élevé (grade A). Les études réalisées avec l'atomoxétine et portant sur des populations importantes montrent aussi une efficacité supérieure au placebo et un niveau de preuves élevé (grade A). Le niveau de preuves d'efficacité pour le bupropion est élevé, mais les études contrôlées portant sur un nombre suffisant de sujets sont peu nombreuses (grade B). Pour la venlafaxine, l'absence d'étude contrôlée portant sur un collectif suffisant ne permet pas d'attribuer un niveau de preuves élevé (grade C); son efficacité semble plus aléatoire, elle est toutefois rapportée dans des études de cas et dans deux études ouvertes (qui ne figurent pas au tableau).

- (a) Population de cocaïnomanes. Pas de modification notée sur les consommations.
- (b) Population de toxicomanes, abstinents durant l'étude.
- (c) Population de dépendants aux opiacés sous substitution de méthadone.
- (d) Population de cocaïnomanes. Diminution du nombre de contrôles urinaires positifs dans le groupe substance active.

NB. Les pourcentages de répondeurs étant estimés à partir d'échelles différentes selon les études (Clinical global impression; évaluation de la réduction des symptômes de TDA-H selon DSM-IV; Conners' Adult ADHD rating scale (CAARS-S); Wender-Reimherr adult attention deficit disorder Scale (WRAADD); Adult ADHD rating scale-investigator: screening version (CAARS-Inv: SV)), ils ne peuvent être comparés les uns aux autres. En général, un répondeur est défini par une diminution de 30% ou plus du score sur une échelle d'évaluation du TDA-H.

Ces antidépresseurs peuvent être utiles lorsque le TDA-H est associé à un épisode dépressif, ou quand la prescription d'un psychostimulant est contre-indiquée.

L'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de

la sérotonine n'est pas établie dans le traitement du TDA-H. Les antidépresseurs peuvent généralement être associés au méthylphénidate, à l'exception des inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase A.



Le modafinil s'est avéré efficace et supérieur au placebo. Son mécanisme d'action demeure incompris; il ne semble pas modifier directement la libération de dopamine ou de noradrénaline mais il diminuerait la neurotransmission gabaergique.

La clonidine et la guanfacine sont des agonistes des récepteurs  $\alpha_{2A}$ -adrénergiques qui modulent l'activité noradrénergique présynaptique et postsynaptique. Elles sont parfois employées lorsque les autres substances se sont avérées inefficaces.

La pémoline a été retirée du marché par la FDA en raison du risque d'hépatotoxicité.

Certaines études ont montré une amélioration de la symptomatologie, notamment des performances cognitives, avec la nicotine sous forme de patch.<sup>15,16</sup> La caféine semble peu utile selon les rares études réalisées chez l'enfant ou chez l'adulte; toutefois, certains adultes souffrant de TDA-H déclarent se concentrer mieux en consommant du café.

## TRAITEMENT NON MÉDICAMENTEUX DU TDA-H

Si le TDA-H peut être considéré comme un trouble neuropsychiatrique, lié à une perturbation de mécanismes neurobiologiques assurant des fonctions d'inhibition et d'autorégulation, pour autant le traitement médicamenteux ne parvient pas toujours à en corriger pleinement la symptomatologie et laisse souvent persister des symptômes résiduels gênants. De plus, la chronicité des troubles entraîne le développement de biais cognitifs et de stratégies d'adaptation inadéquates.

Des approches cognitivo-comportementales se sont récemment développées, dont certaines ont fait l'objet d'études contrôlées.<sup>43,44</sup> Dans le modèle de Safren et coll., la psychothérapie cognitivo-comportementale s'articule autour de trois aspects centraux (organisation et planification; distractibilité; restructuration cognitive) et trois aspects à option (procrastination; contrôle de la colère et de la frustration; compétences relationnelles). Associée au traitement médicamenteux, cette approche s'est révélée bénéfique.

Par ailleurs, le rôle de la psychoéducation est primordial; celle-ci doit être associée à toute prise en charge. Il s'agit d'expliquer au patient la nature du TDA-H, de fixer avec lui les objectifs du traitement médicamenteux, d'en définir les bénéfices attendus et les éventuels effets secondaires, de le rassurer sur certaines craintes (développement d'une dépendance au psychostimulant), de l'aider à développer des stratégies comportementales adaptées, etc. La nécessité de recourir à une psychothérapie est fonction de plusieurs paramètres qui ne peuvent être discutés ici.

## TDA-H DE L'ADULTE : QUELQUES RECOMMANDATIONS

### Echelles de dépistage

L'utilisation d'échelles de dépistage a son utilité, à la condition de ne pas en faire un outil diagnostique. Une publication récente a montré une bonne concordance entre les scores obtenus aux six premiers items de l'Adult

ADHD self-report scale (ASRS) et le diagnostic posé par le clinicien selon les critères du DSM-IV.<sup>45</sup> Cette échelle est reconnue par l'OMS, elle existe en version française, disponible sur internet. Les informations recueillies auprès des proches sont souvent fort utiles et parfois même indispensables pour s'assurer du bien-fondé du diagnostic.

Le **tableau 3** indique quels sont les principaux éléments à prendre en considération dans la démarche diagnostique.

### Tableau 3. TDA-H : principales étapes du diagnostic clinique chez l'adulte

- Evaluer la symptomatologie et recueillir les plaintes actuelles
- Evaluer les répercussions fonctionnelles du trouble (études, travail, vie familiale et sociale, relations interpersonnelles)
- Documenter l'histoire du trouble depuis l'enfance, ainsi que l'histoire développementale (prénatale, enfance, scolarité)
- Obtenir une anamnèse psychiatrique exhaustive, à la recherche de comorbidités (actuelles et anamnestiques)
- Obtenir une anamnèse (neuro)psychiatrique familiale (dyslexie, problèmes d'apprentissage, troubles attentionnels, tics)
- Dans certains cas, effectuer un bilan neuropsychologique et/ou une évaluation psychologique globale
- Exclure d'autres causes possibles (traumatisme craniocérébral, épilepsie, problèmes endocriniens) et des contre-indications au traitement psychostimulant (hypertension artérielle, glaucome, tics, etc.)

## Traitement médicamenteux

Le traitement de choix du TDA-H est le méthylphénidate. Les formes à libération prolongée ont l'avantage de réduire les prises à une ou deux par jour. S'il existe un trouble anxieux ou dépressif associé, ou si le méthylphénidate est mal toléré ou contre-indiqué, un antidépresseur tel que la venlafaxine ou le bupropion peut s'avérer utile.

L'indication du méthylphénidate chez un patient toxicodépendant doit être discutée au cas par cas, en tenant compte des règles de prudence nécessaires mais aussi de nombreux autres paramètres (sévérité de l'addiction, autres comorbidités, etc.).

## CONCLUSION

Le TDA-H est un trouble chronique, de nature neuropsychiatrique, qui persiste souvent à l'âge adulte. Les travaux cliniques, les études prospectives, épidémiologiques et familiales, les recherches en génétique et en neuroimagerie commencent à révéler la nature des mécanismes physio- et psychopathologiques impliqués. De nombreuses études contrôlées ont démontré l'efficacité des psychostimulants dans le traitement du TDA-H de l'adulte. Quand il n'existe pas de contre-indication à leur emploi, ils représentent le traitement pharmacologique de première intention, mais les réponses individuelles sont très variables tant en ce qui concerne l'efficacité que les effets indésirables. En Suisse, seul le méthylphénidate est aujourd'hui commercialisé. D'autres molécules seront prochainement disponibles (atomoxétine) et permettront de soulager un plus grand nombre de sujets souffrant de ce trouble souvent très invalidant.



### Stratégie de recherche et critères de sélection

Les références utilisées ont été identifiées par une recherche *Medline* et sélectionnées à partir d'études publiées en anglais, sans limite de date, dans le domaine de l'épidémiologie, de la physiopathologie, du traitement pharmacologique et psychothérapeutique du TDA-H de l'adulte. Les termes de la syntaxe de recherche ont été choisis en fonction des différents thèmes.

### Adresses et sites internet

- [www.chadd.org](http://www.chadd.org) et [www.help4adhd.org](http://www.help4adhd.org): sites de l'Association «Children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder» ou CHADD, où l'on peut se procurer le *Chadd information and resource guide to ADHD* avec des conseils diagnostiques, des échelles d'évaluation, des programmes de *coaching* et d'autres informations complètes et nuancées ainsi que des programmes de conférences.
- [www.hypsos.ch](http://www.hypsos.ch): site d'un groupe genevois; le site comporte une bonne description des traitements et un lien pour une Association suisse de parents d'enfants avec TDA-H, l'«ASPEDAH».
- [www.hcp.med.harvard.edu/ncs/asrs.php](http://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/asrs.php): Adult ADHD self-report scale (ASRS) à six et dix-huit items, disponible en plusieurs langues.

### Implications pratiques

- Le TDA-H persiste souvent chez l'adulte
- La symptomatologie du TDA-H de l'adulte diffère de celle de l'enfant: l'hyperactivité motrice est généralement moins marquée, l'impulsivité, la désorganisation et les troubles attentionnels sont au premier plan
- Le diagnostic différentiel avec d'autres troubles psychiatriques est parfois difficile
- L'efficacité thérapeutique des psychostimulants est démontrée chez l'adulte
- Le traitement adéquat du TDA-H peut améliorer considérablement la vie des sujets qui en souffrent

### Adresse

**Dr Marc Rollini**  
Unité de psychopharmacologie clinique  
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques  
**Dr Patrick Baud**  
Service de psychiatrie adulte  
**HUG, Belle-Idée**  
Chemin du Petit Bel-Air 2  
1225 Chêne-Bourg  
[marc.rollini@hcuge.ch](mailto:marc.rollini@hcuge.ch)  
[patrick.baud@hcuge.ch](mailto:patrick.baud@hcuge.ch)

### Bibliographie

- 1 Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL. Persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood: What have we learned from the prospective follow-up studies? *J Atten Disord* 2003;7:93-100.
- 2 \* Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the national comorbidity survey replication. *Am J Psychiatry* 2006;163:716-23.
- 3 Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-8. Review.
- 4 Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007;190:402-9.
- 5 \* Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, et al. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry* 2006;67:524-40.
- 6 Barkley RA. Driving impairments in teens and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:233-60. Review.
- 7 Faraone SV. Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:303-21. Review.
- 8 \* Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1313-23.
- 9 Biederman J, Faraone SV, Spencer T, et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1792-8.
- 10 \* Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl.3):3-7. Review.
- 11 McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: Findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 2005;162:1621-7.
- 12 Arnsten AFT. Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2376-83.
- 13 Wilens TE, Hammerness PG, Biederman J, et al. Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:253-9.
- 14 \* Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 2003;160:1909-18.
- 15 Levin ED, Connors CK, Sparrow E, et al. Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 1996;123:55-63.
- 16 Potter AS, Newhouse PA. Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;88:407-17.
- 17 Spencer T, Wilens T, Biederman J, et al. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:434-43.
- 18 Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Effectiveness and tolerability of tomozetidine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:693-5.
- 19 Paterson R, Douglas C, Hallmayer J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:494-502.
- 20 Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:311-20.
- 21 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.
- 22 Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:775-82.
- 23 Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, et al. Bupropion SR vs methylphenidate vs placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:129-34.
- 24 Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, et al. An experimental comparison of pycnogenol and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Atten Disord* 2002;6:49-60.
- 25 Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:286-94.
- 26 Michelson D, Adler L, Spencer T, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: Two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003;53:112-20.
- 27 Bouffard R, Hechtman L, Minde K, et al. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2003;48:546-54.
- 28 Turner DC, Clark L, Dowson J, et al. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:1031-40.
- 29 Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, et al. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychol Med* 2004;34:973-82.
- 30 \* Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylpheni-



- date in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:456-63.
- 31** Adler LA, Spencer TJ, Milton DR, et al. Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: An interim analysis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:294-9.
- 32** Boonstra AM, Kooij JJ, Oosterlaan J, et al. Does methylphenidate improve inhibition and other cognitive abilities in adults with childhood-onset ADHD? *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27:278-98.
- 33** Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, et al. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction* 2005;100:1868-74.
- 34** Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, et al. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;57:793-801.
- 35** Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:137-48.
- 36** Biederman J, Mick E, Surman C, et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:829-35.
- 37** Weiss M, Hechtman L; The Adult ADHD Research Group. A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Clin Psychiatry* 2006;67:611-9.
- 38** Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, et al. Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: A randomized, controlled trial. *CNS Spectr* 2006;11:625-39.
- 39** Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007;87:20-9.
- 40** Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, et al. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:1380-7.
- 41** Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:93-101.
- 42** Jain U, Hechtman L, Weiss M, et al. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:268-77.
- 43** Ramsay JR. Current status of cognitive-behavioral therapy as a psychosocial treatment for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:427-33. Review.
- 44** \* Safren SA. Cognitive-behavioral approaches to ADHD treatment in adulthood. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl. 8):46-50. Review.
- 45** Kessler RC, Adler LA, Gruber MJ, et al. Validity of the World health organization Adult ADHD self-report scale (ASRS). Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007;16:52-65.

\* à lire

\*\* à lire absolument