

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:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

résultats ne montrent pas de différence significative entre les deux traitements en ce qui concerne le critère d'évaluation hyperactivité¹². L'étude MTA, la seule étude effectuée à large échelle (n=290, âge 7-10 ans) et avec une plus longue durée de suivi (14 mois) n'a pas pu indiquer d'avantage pour le traitement comportemental par rapport aux prestations de soins habituelles chez l'enfant avec type combiné d'ADHD^{2,4}. Un inconvénient de cette étude est toutefois le fait que dans le groupe d'enfants recevant les prestations habituelles de soins, deux enfants sur trois recevaient un traitement médicamenteux (stimulants centraux, clonidine ou antidépresseurs), ce qui fait qu'il est impossible d'évaluer l'avantage par rapport à une absence de traitement^{12,13}.

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

Mesures diététiques

Actuellement, les preuves sont insuffisantes pour pouvoir recommander l'une ou l'autre intervention diététique en cas d'ADHD¹. Un régime éliminatoire peut de plus représenter un dérangement sensible dans la vie quotidienne de l'enfant⁵. Aucune preuve n'a pu être trouvée quant à un éventuel effet néfaste du sucre

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

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

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

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

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

Autres interventions

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

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

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

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

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

• **Etudes à long terme**

Il n'existe que quelques études randomisées de plus longue durée sur le méthylphénidate (12 à 24 mois), montrant un effet du traitement médicamenteux¹. Les effets à plus long terme (>2 ans) n'ont pas été étudiés dans une RCT, et il n'est pas clairement démontré si l'amélioration des symptômes au cours du traitement entraîne une baisse de la survenue de complications sociales ou psychiques lorsque le patient a atteint un âge plus avancé¹³. Des études complémentaires sont nécessaires sur l'effet du méthylphénidate à plus long terme et sur la durée optimale du traitement²⁹. La thèse selon laquelle l'emploi de stimulants pendant l'enfance diminuerait le risque d'usage de drogue à un âge plus avancé, a uniquement été étudiée dans des études non randomisées. Selon une méta-analyse, le risque diminuerait de 50%^{6,8,30}. D'autres études prospectives n'ont toutefois pas pu démontrer un effet protecteur du traitement⁹.

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

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

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

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

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

- a. *Dans une revue systématique, les résultats des études disponibles ont été présentés selon la dose de méthylphénidate utilisée: une faible dose (≤ 15 mg/lj), une dose moyenne (1530 mg/lj) ou une dose élevée (>30 mg/lj)²³. Dans cette revue, les critères d'évaluation pertinents étudiés étaient l'index d'hyperactivité et la qualité de vie. Il ressort des résultats que l'index d'hyperactivité s'améliorait après l'administration du méthylphénidate. Quelques études seulement ont fourni des informations concernant l'effet du méthylphénidate sur la qualité de vie. L'échelle 'Clinical Global Impression' (CGI), qui peut être considérée comme un critère d'évaluation approximatif pour la qualité de vie, a été rapporté dans trois études. L'étude avec le méthylphénidate à faible dose (n=30) n'a pas montré d'effet selon l'avis du médecin après 4 semaines de traitement. L'étude avec le méthylphénidate à dose moyenne (n=58) a toutefois montré un effet: selon le psychiatre, 65% des enfants présentaient une forte amélioration après quatre semaines versus 27% des enfants recevant un placebo. L'avis global des parents n'indiquait toutefois pas de différence entre le méthylphénidate et le placebo dans cette étude. L'étude (n=312), étudiant une dose élevée de méthylphénidate, a montré une amélioration globale selon le chercheur, les parents et l'enseignant. Selon les chercheurs, 47% des enfants présentaient une forte amélioration avec le méthylphénidate par rapport à 17% avec le placebo.*
- b. *Selon une revue systématique, sept RCT contrôlées par placebo ont étudié le méthylphénidate à libération prolongée (MR23⁵). Les critères d'évaluation discutés dans cette revue étaient l'index d'hyperactivité et la qualité de vie. Une étude (n=19) a analysé le critère d'évaluation 'hyperactivité/impulsivité': une amélioration significative a été constatée après deux semaines de traitement par méthylphénidate MR (à faible dose) comparé au placebo, tant selon l'enseignant que selon les parents. Dans une étude (n=321), l'effet du méthylphénidate MR (à dose moyenne) a été comparé au placebo en ce qui concerne la qualité de vie (Clinical Global Impression Scale) et un effet significatif a été constaté: après 3 semaines, 81% des cas montraient une amélioration avec le méthylphénidate versus 50% avec le placebo.*
- c. *Dans une analyse secondaire d'une RCT sur le méthylphénidate à longue durée d'action chez 184 enfants âgés de 6 à 12 ans (29% de filles, âge moyen: 9,5 ans), les filles ont significativement mieux réagi après 1,5 heure, et moins bien réagi après 12 heures, comparé aux garçons⁴⁰.*
- d. *La directive CBO mentionne une RCT en double aveugle dans laquelle une administration continue de méthylphénidate a été comparée à une administration interrompue (pas de prise pendant le week-end) pendant 4*

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

L'atomoxétine

▪ Efficacité

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

La dexamphétamine

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

Selon les études contrôlées par placebo, les effets indésirables sont une diminution de l'appétit et des troubles du sommeil⁴. Les 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 traitement³.

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

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

Les antidépresseurs

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

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

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

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

Modafinil

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

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

Divers

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

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

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

◇ ETUDES COMPARATIVES ENTRE MEDICAMENTS

Le méthylphénidate à libération prolongée versus libération normale

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

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

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

- a. *La première étude en double aveugle examine 330 enfants âgés de 6 à 16 ans et constate que l'atomoxétine n'est pas inférieure au méthylphénidate pour ce qui est de la suppression des symptômes. La seconde étude en double aveugle examine 85 enfants âgés de 6 à 14 ans et compte parmi ses critères d'évaluation primaires la durée de l'endormissement, qui est moins longue avec l'atomoxétine 2 x 1j qu'avec le méthylphénidate 2 x1j. Pour ce qui est des autres critères d'évaluation primaires, aucune différence n'est observée⁷¹.*
- b. *La RCT incluait 516 enfants entre 6 et 16 ans atteints d'ADHD⁷². Dans une première phase, les enfants ont reçu pendant 6 semaines de l'atomoxétine (max. 1,8 mg/kg), du méthylphénidate (max. 54 mg) ou un placebo. 45 % des enfants ont répondu au traitement par l'atomoxétine, 56 % au méthylphénidate et 24 % au placebo (les deux substances étaient significativement supérieures au placebo et le méthylphénidate était significativement supérieur à l'atomoxétine).
Après la première phase interventionnelle, tous les enfants du groupe traité par le méthylphénidate (n=178) sont passés en aveugle à un traitement par atomoxétine pendant six semaines (les enfants du groupe initial traité par atomoxétine participaient à une autre étude)*
 - 34 % ont réagi à seulement un des deux produits
 - 44 % des enfants ont réagi au traitement par méthylphénidate et également au traitement par atomoxétine
 - 22 % des enfants n'ont pas réagi au traitement par méthylphénidate, ni au traitement par atomoxétine
 - parmi les enfants qui n'ont pas réagi au méthylphénidate, 43 % ont toutefois réagi ensuite à l'atomoxétine. Etant donné que les enfants ne réagissant pas à l'atomoxétine au cours de la première phase n'ont de ce fait pas été inclus dans la deuxième phase de l'étude, le pourcentage d'enfants qui n'ont pas réagi à l'atomoxétine mais qui ont réagi au méthylphénidate n'est pas connu.
 - parmi les enfants qui n'ont pas réagi à l'atomoxétine, 42 % avaient toutefois réagi auparavant au méthylphénidate.

4.3. Etudes comparatives entre les traitements combinés et la monothérapie

◆ ASSOCIATION DE MEDICAMENTS

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

◆ 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 seul⁹. Aucune étude n'a été retrouvée concernant l'association avec un autre médicament que le méthylphénidate.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Méthylphénidate

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

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

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

Dexamphétamine

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

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

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.

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

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.