

TDA(H) : POINT DE VUE DU NEUROPÉDIATRE



Journée du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Dr Jean-Marie LEPAGE, 23 septembre 2020

H.A.C. Pharma



INTRODUCTION ET PLAN

- TDA(H) : un trouble du neurodéveloppement
- Clinique et épidémiologie du TDAH
- Etiologie : génétique et environnement, réseaux neuronaux
- Diagnostic et prise en charge :
 - Motifs de consultation
 - Prise en charge : le methylphenidate en pratique
- Conclusion et perspectives

The image displays two side-by-side screenshots of the PubMed.gov website. Both screenshots show a search bar with the query entered, a 'Search' button, and a 'User Guide' link. Below the search bar, there are links for 'Advanced', 'Create alert', and 'Create RSS'. The left screenshot shows search results for 'ADHD', with 40,326 results displayed. It includes a 'RESULTS BY YEAR' graph showing a significant increase in publications starting around 2010. The first result is titled 'Elevated thalamic glutamate levels and reduced water diffusivity in alcohol use disorder: Association with impulsivity.' by Wiers CE, Cunningham SJ, Tomasi DG, Ernst T, Chang L, Shokri-Kojori E, Wang GJ, Volkow ND. The right screenshot shows search results for 'methylphenidate', with 9,275 results displayed. It also includes a 'RESULTS BY YEAR' graph showing a steady increase in publications over time. The first result is titled 'The stress-Wnt-signaling axis: a hypothesis for attention-deficit hyperactivity disorder and therapy approaches.' by Yde Ohki CM, Grossmann L, Alber E, Dwivedi T, Berger G, Werling AM, Walitza S, Grünblatt E.

EVOLUTION DES CLASSIFICATIONS ET DES CONNAISSANCES

- DSM II : réaction hyperkinétique de l'enfant
- DSM III : trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité
- DSM III-R : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDA)
- DSM IV : TDAH sous-types (inattention prédominante, hyperactivité-impulsivité prédominante, mixte)
- DSM V : trouble du neurodéveloppement
 - Critères diagnostiques :
 - Idem DSM IV mais 6 -> 5 critères pour ados/adultes
 - Début des symptômes ~~et conséquences~~ < 7 -> 12 ans
 - Conséquences -> symptômes évidents dans divers contextes
 - Altération performance scolaire, des relations avec les camarades et la famille et des habiletés d'adaptation
 - Conditions d'exclusion : ~~TSA~~
 - Sous-types -> présentations
- Evolution des connaissances sur le TDAH
 - 6 critères : moins adapté pour les plus grands
 - Evolution des répercussions avec l'âge
 - Diagnostic chez l'adulte : 12 ans plus facile que 7
 - Evolution des présentations avec l'âge
 - TSA + TDAH



TRIADE CLINIQUE



- **INATTENTION +++** (parfois quasiment isolée, diagnostic difficile)
 - impossibilité de sélectionner les informations sensorielles pertinentes
 - d'où une réaction non ajustée et inefficace
 - l'attention relève de processus complexes, et est une composante de la plupart des tâches cognitives, intriquée avec les fonctions exécutives
 - le TDA altère l'alerte, la vitesse de traitement, la mémoire de travail, l'inhibition...
- **HYPERACTIVITE MOTRICE :**
 - s'estompe souvent avec le temps
 - à la faveur d'une instabilité et d'une impersistance motrice
 - signes cliniques +++ (chorée de Preshley, syncinésies...)
- **IMPULSIVITE motrice et/ou cognitive**
- Symptômes évoluent avec le temps, influence de l'environnement familial et socio-culturel, de l'utilisation de l'outil informatique et smartphones, internet, les écrans...



DES TROUBLES ASSOCIÉS FRÉQUENTS

- Trouble du développement de la coordination (TDC) :
 - Forte intrication avec le TDAH
 - Retard de parole et de langage, dyslexie, dysorthographe, dyscalculie
 - Troubles praxiques gestuels, dysgraphie +++
 - Immaturité psycho-affective
- *Dysrégulation émotionnelle (Trouble Disruptif avec Dysrégulation de l'Humeur)*
 - *Crises de colère fréquentes et exagérées, ne correspondant pas à l'âge développemental de l'enfant*
- *Trouble anxieux et/ou dépressif*
- *Trouble oppositionnel et de provocation et trouble des conduites*
- *Troubles du spectre autistique*
- *Troubles du sommeil*
- *Addictions*
- comorbidités également soumises à l'influence de l'environnement, et évolutives



Attention-deficit/hyperactivity disorder

Stephen V. Faraone^{1,2}, Philip Asherson³, Tobias Banaschewski⁴, Joseph Biederman⁵, Jan K. Buitelaar⁶, Josep Antoni Ramos-Quiroga⁷⁻⁹, Luis Augusto Rohde^{10,11}, Edmund J. S. Sonuga-Barke^{12,13}, Rosemary Tannock^{14,15} and Barbara Franke¹⁶

Psychological Medicine (2015), 45, 247–258. © Cambridge University Press 2014
doi:10.1017/S0033291714000762

REVIEW ARTICLE

A meta-analysis of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in incarcerated populations

S. Young^{1,2*}, D. Moss³, O. Sedgwick⁴, M. Fridman⁵ and P. Hodgkins⁶

¹Centre for Mental Health, Division of Brain Sciences, Department of Medicine, Imperial College London, UK

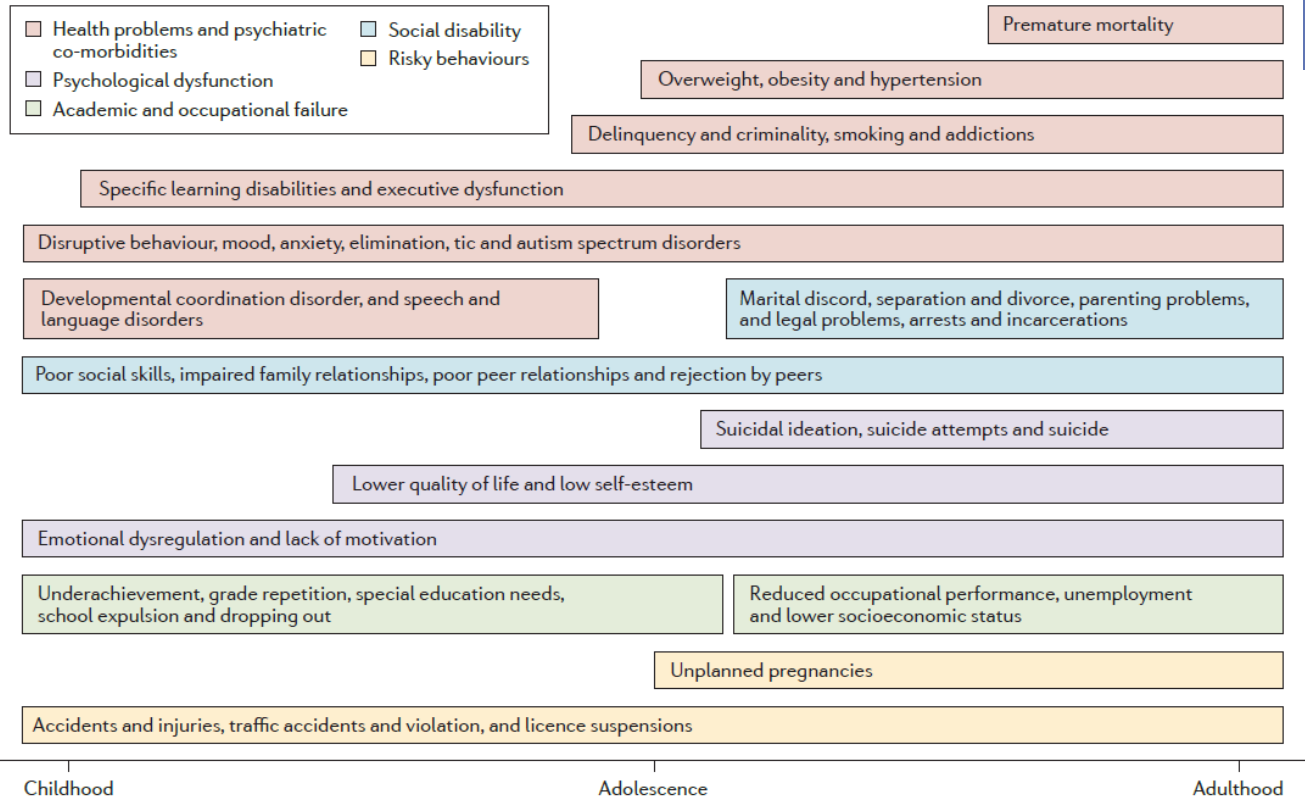
²Broadmoor Hospital, West London Mental Health Trust, London, UK

³Caudex Medical, Oxford, UK

⁴Department of Psychology, Institute of Psychiatry, King's College London, UK

⁵AMF Consulting, Inc., Los Angeles, CA, USA

⁶Global HEOR, Vertex Pharmaceuticals, Boston, MA, USA



42 études
Prévalence : 25,5 %
Mineurs X 5 : 30 %
Majeurs X 10 : 26 %

Criminalité
Addictions
Divorce
Suicide
Chômage
AVP
...

ÉPIDÉMIOLOGIE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

THE JOURNAL of CHILD
PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Journal of Child Psychology and Psychiatry ** (2015), pp **-**

ACAMH THE ASSOCIATION FOR
CHILD AND ADOLESCENT
MENTAL HEALTH

doi:10.1111/jcpp.12381

Article

Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Features Among Children in France

Michel Lecendreux¹, Eric Konofal¹, and Stephen V. Faraone²

Journal of Attention Disorders
15(6) 516-524
© 2011 SAGE Publications
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1087054710372491
http://jpd.sagepub.com
SAGE

3,5 %

Article

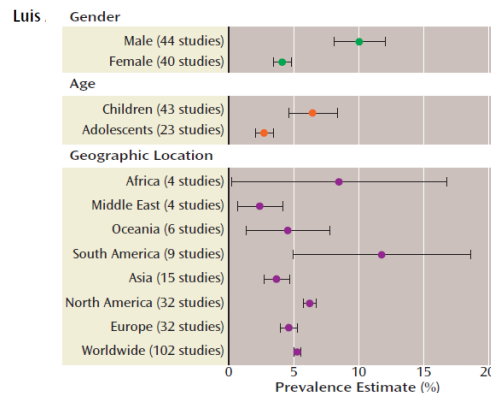
The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis

Guilherme Polanczyk, M.D.

Maurício Silva de Lima, M.D.,
Ph.D.

Bernardo Lessa Horta, M.D.,
Ph.D.

FIGURE 2. ADHD/HD Pooled Prevalence According to Demographic Characteristics and Geographic Location



Objective: The worldwide prevalence estimates of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)/hyperkinetic disorder (HD) are highly heterogeneous. Presently, the reasons for this discrepancy remain poorly understood. The purpose of this study was to determine the possible causes of the varied worldwide estimates.

were reviewed. One hundred and two studies comprising 171,756 subjects from all world regions were included. The ADHD/HD worldwide-pooled prevalence was 5.29%. This estimate was associated with significant variability. In the multi-variate meta-regression model, diagnostic criteria, source of information, requirement of impairment for diagnosis, and geographic origin of the studies were significantly associated with ADHD/HD prevalence rates. Geographic location was associated with significant variability only between estimates from North America and both Africa and the Middle East. No significant differences were found between Europe and North America.

Conclusions: Our findings suggest that geographic location plays a limited role in the reasons for the large variability of ADHD/HD prevalence estimates worldwide. Instead, this variability seems to be explained primarily by the methodological characteristics of studies.

(Am J Psychiatry 2007; 164:942-948)

5,29 %

Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents

Guilherme V. Polanczyk,^{1,2,3} Giovanni A. Salum,^{3,4} Luisa S. Sugaya,^{1,2} Arthur Caye,⁴ and Luis A. Rohde^{3,4}

¹Department of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; ²Research Center on Neurodevelopment and Mental Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ³National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents (INCT-CNPq), São Paulo, Brazil; ⁴ADHD Outpatient Program at the Child and Adolescent Psychiatric Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

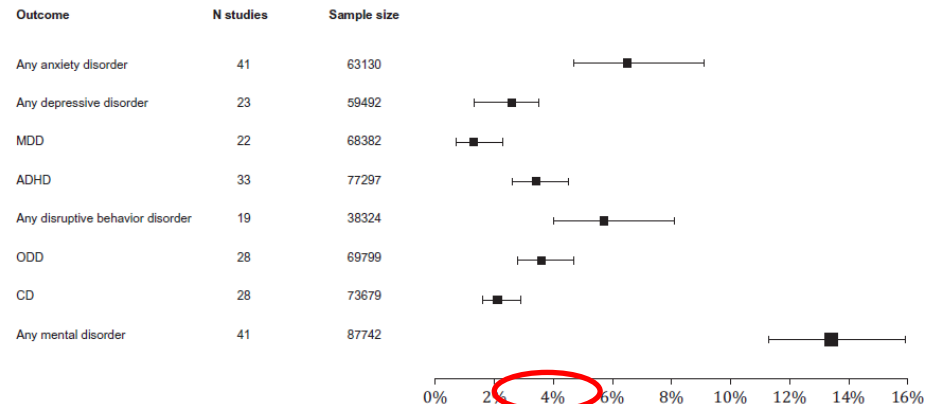
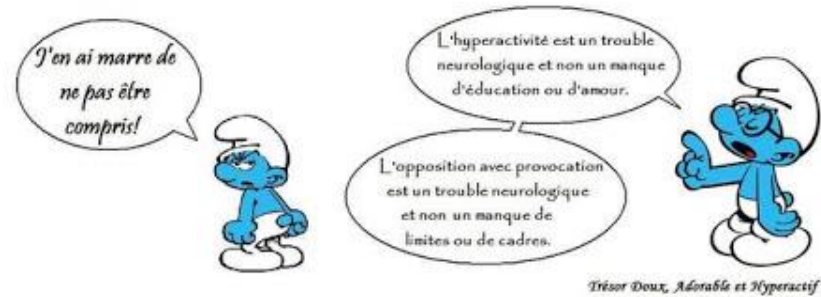


Figure 2 Worldwide-pooled prevalence estimates of any mental disorders and specific groups of disorders in children and adolescents. Note: MDD, Major Depressive Disorder; ADHD, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; ODD, Oppositional Defiant Disorder; CD, Conduct Disorder

3,5 à 5 % chez l'enfant et l'adolescent
Prédominance masculine

ETIOLOGIE

- un trouble constitutionnel d'origine polygénique,
- à pénétrance et expressivité variables
- Etude jumeaux : 70 à 80 %, RR 25 % apparentés, 30 à 40 % fratrie



- Gènes candidats

Hum Genet
DOI 10.1007/s00439-009-0694-x

REVIEW ARTICLE

Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review

Ian R. Gizer · Courtney Ficks · Irwin D. Waldman

- Voies dopaminergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques et cholinergiques
- 8 variants (SNP) sur 6 gènes significatifs :
 - 5 HTT (transporteur sérotonine)
 - DAT1 (transporteur dopamine)
 - DRD4 et DRD 5 (récepteurs D4 et D5 dopamine)
 - HTR1B (récepteur 1B sérotonine)
 - SNAP 25 (protéine régulatrice de vésicule synaptique) rôle dans le développement cérébral mais odds ratios faibles < 1,5
 - Voie noradrénergique : SL6A2 2 SNPs non significatifs (mais pas de métanalyse)

ETUDE D'ASSOCIATION PANGÉNOMIQUE

20 183 patients TDAH
35 191 contrôles

12 loci associés (pas les gènes candidats)
Rendraient compte de 22 % de l'héritabilité

En tout seulement 50 % de l'héritabilité expliquée (épigénétique ? Environnement ?)



ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>

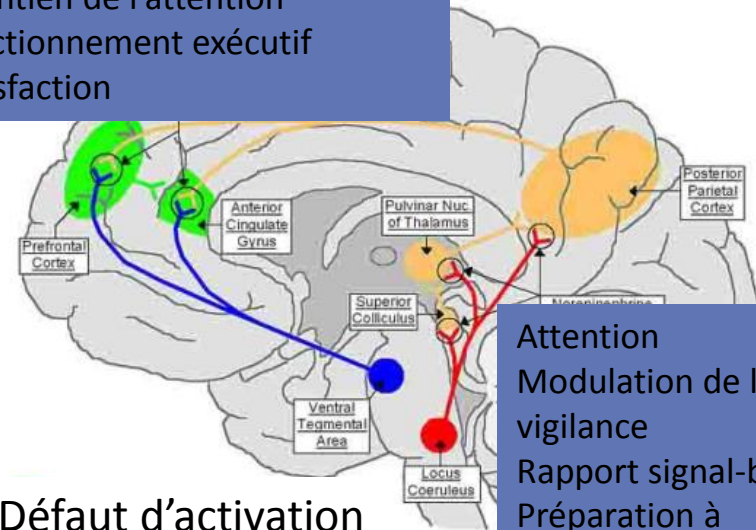
Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder

Ditte Demontis^{1,2,3,69}, Raymond K. Walters^{4,5,69}, Joanna Martin^{5,6,7}, Manuel Mattheisen^{1,2,3,8,9,10}, Thomas D. Als^{1,2,3}, Esben Agerbo^{1,11,12}, Gisli Baldursson¹³, Rich Belliveau⁵, Jonas Bybjerg-Grauholm^{1,14}, Marie Bækvad-Hansen^{1,14}, Felecia Cerrato⁵, Kimberly Chambert⁵, Claire Churchhouse^{4,5,15}, Ashley Dumont⁵, Nicholas Eriksson¹⁶, Michael Gandal^{17,18,19,20}, Jacqueline I. Goldstein^{4,5,15}, Katrina L. Grasby²¹, Jakob Grove^{1,2,3,22}, Olafur O. Gudmundsson^{13,23,24}, Christine S. Hansen^{1,14,25}, Mads Engel Hauberg^{1,2,3}, Mads V. Hollegaard^{1,14}, Daniel P. Howrigan^{4,5}, Hailiang Huang^{4,5}, Julian B. Maller^{5,26}, Alicia R. Martin^{4,5,15}, Nicholas G. Martin²¹, Jennifer Moran⁵, Jonatan Pallesen^{1,2,3}, Duncan S. Palmer^{4,5}, Carsten Bøcker Pedersen^{1,11,12}, Marianne Giørtz Pedersen^{1,11,12}, Timothy Poterba^{4,5,15}, Jesper Buchhave Poulsen^{1,14}, Stephan Ripke^{4,5,27}, Elise B. Robinson^{4,5}, F. Kyle Satterstrom^{4,5,15}, Hreinn Stefansson²³, Christine Stevens⁵, Patrick Turley^{4,5}, G. Bragi Walters^{23,24}, Hyejung Won^{17,18}, Margaret J. Wright²⁹, ADHD Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC)³⁰, Early Lifecourse & Genetic Epidemiology (EAGLE) Consortium³⁰, 23andMe Research Team³⁰, Ole A. Andreassen³¹, Philip Asherson³², Christie L. Burton³³, Dorret I. Boomsma^{34,35}, Bru Cormand^{36,37,38,39}, Søren Dalsgaard⁴¹, Barbara Franke⁴⁰, Joel Gelernter^{41,42}, Daniel Geschwind^{17,18,19}, Hakon Hakonarson⁴³, Jan Haavik^{44,45}, Henry R. Kranzler^{46,47}, Jonna Kuntsi³², Kate Langley^{7,48}, Klaus-Peter Lesch^{49,50,51}, Christel Middeldorp^{52,53,54}, Andreas Reif⁵⁴, Luis Augusto Rohde^{55,56}, Panos Roussos^{57,58,59,60}, Russell Schachar³³, Pamela Sklar^{57,58,59}, Edmund J. S. Sonuga-Barke⁶¹, Patrick F. Sullivan^{6,62}, Anita Thapar⁷, Joyce Y. Tung¹⁶, Irwin D. Waldman⁶³, Sarah E. Medland²¹, Kari Stefansson^{23,24}, Merete Nordentoft^{1,64}, David M. Hougaard^{1,14}, Thomas Werge^{1,25,65}, Ole Mors^{1,66}, Preben Bo Mortensen^{1,2,11,12}, Mark J. Daly^{4,5,15,67}, Stephen V. Faraone^{68,70*}, Anders D. Børglum^{1,2,3,70*} and Benjamin M. Neale^{4,5,15,70*}

RÉSEAUX NEURONAUX EN CAUSE

- Système méso-cortico-limbique
- Default mode network
 - Cortex préfrontal médial
 - Cortex cingulaire postérieur
 - Cortex temporal mésial
- Réseaux dorsal et ventral

Planification
Initiation des réponses motrices
maintien de l'attention
fonctionnement exécutif
satisfaction



Attention
Modulation de la
vigilance
Rapport signal-bruit
Préparation à
l'alerte

Défaut d'activation

Default Mode Network	Ventral Attention Network	Dorsal Attention Network
<p>Posterior Cingulate Medial Prefrontal Hippocampus</p> <p>En dehors d'une tâche Errance de l'esprit /introspection</p>	<p>Superior Frontal Anterior Insula Temporo Parietal Junction</p> <p>Alerte et switch</p>	<p>Frontal Eye Fields Superior Parietal Extra Visual</p> <p>Orientation volontaire Préparation de la réponse</p>

défaut d'inactivation

AUTRES RÉSEAUX NEURONAUX EN CAUSE

○ Réseau fronto-striatal :

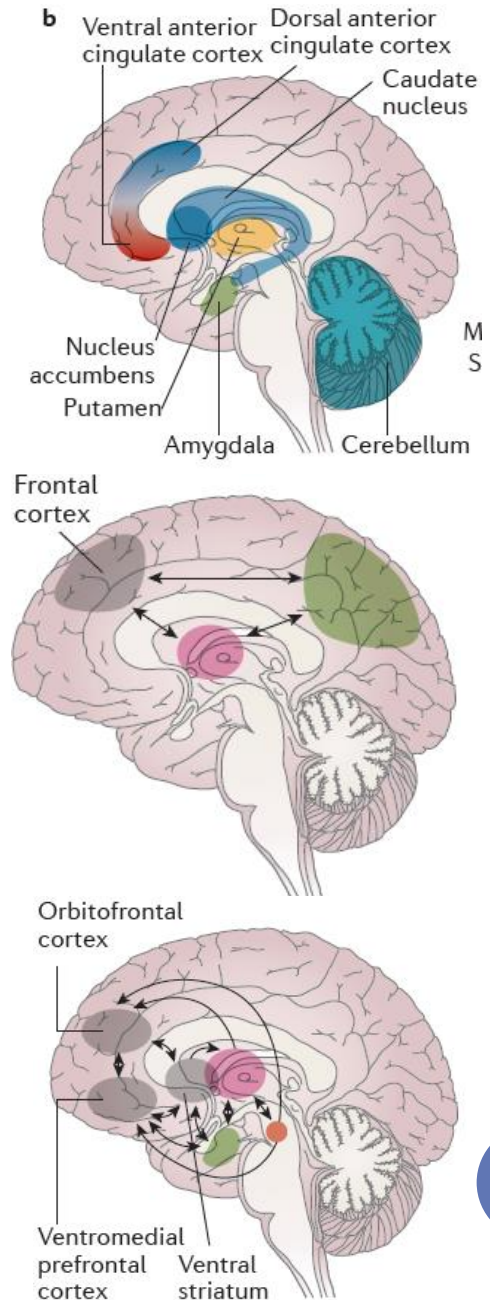
- composantes affectives et cognitives du contrôle exécutif

○ Réseau d'alerte :

- Aires frontales, pariétales et thalamus

○ Circuit de la récompense :

- Cortex orbitofrontal et préfrontal ventro-médial
- Thalamus, amygdale
- neurones dopaminergiques de la substance noire
- Interactions complexes



SUBSTANCE BLANCHE ET CONNECTIVITÉ INTER HÉMISPHÉRIQUE : IRM EN TENSEUR DE DIFFUSION



Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev

Review article

A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder

Lizhou Chen (PhD)^{a,1}, Xinyu Hu (PhD)^{a,1}, Luo Ouyang (MS)^b, Ning He (MD)^{c,1},
Yi Liao (MD)^a, Qi Liu (MM)^a, Ming Zhou (MM)^a, Min Wu (PhD)^a,
Xiaoqi Huang (PhD, MD)^{a,*}, Qiyong Gong (PhD, MD)^{a,*}

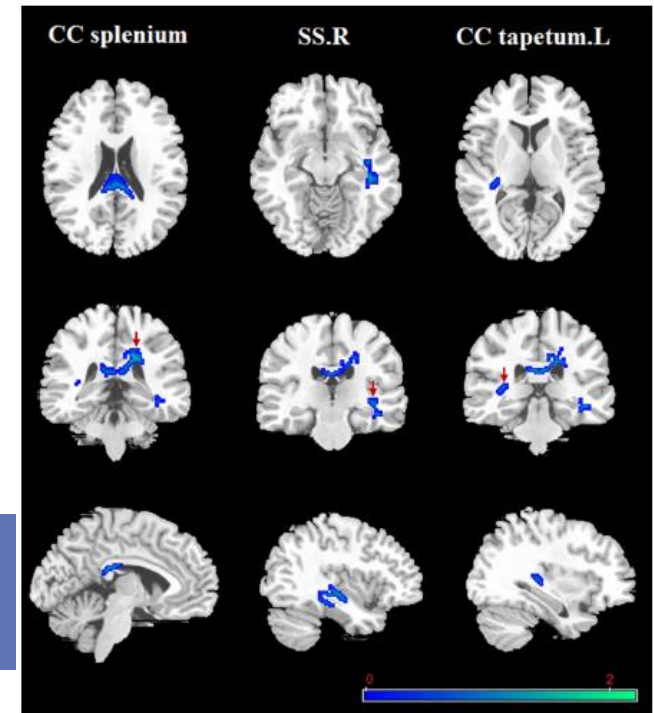
^a Huaxi MR Research Center (HMRRRC), Department of Radiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, PR China

^b Department of Radiation Oncology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

^c Department of Psychiatry, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, PR China

N = 470 patients TDAH

Anisotropie fractionnelle diminuée au niveau du splénium du corps calleux, du cingulum, du stratum sagittal et du tapetum du corps calleux

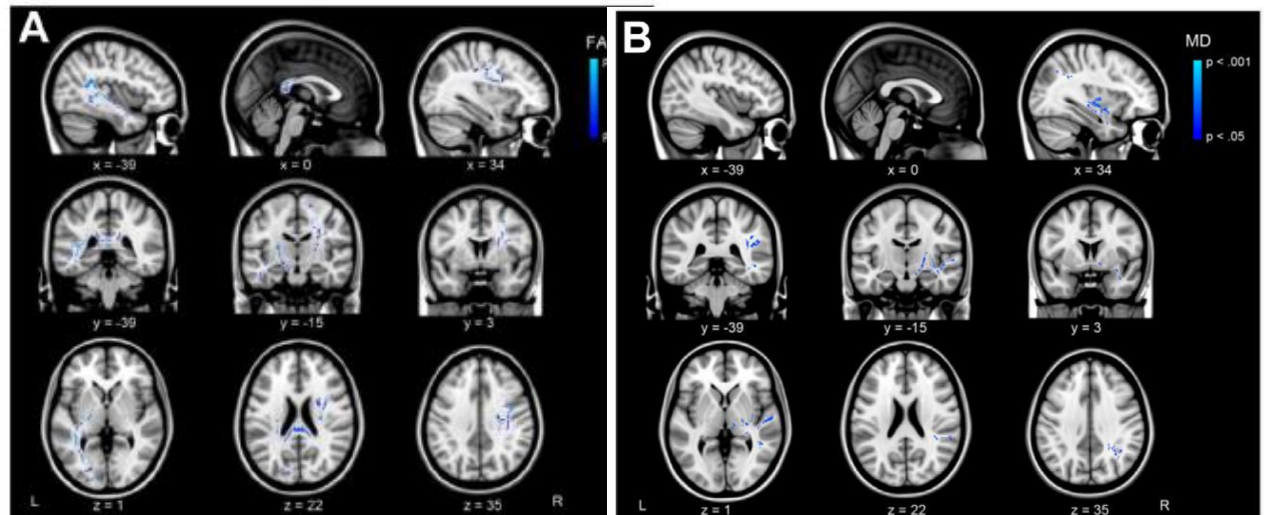


Different Mechanisms of White Matter Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study

Hanneke van Ewijk, MSc, Dirk J. Heslenfeld, PhD, Marcel P. Zwiers, PhD, Stephen V. Faraone, PhD, Marjolijn Luman, PhD, Catharina A. Hartman, PhD, Pieter J. Hoekstra, MD, PhD, Barbara Franke, PhD, Jan K. Buitelaar, MD, PhD, Jaap Oosterlaan, PhD

N = 170, 107 contrôles
âgés de 8 à 30 ans

Diminution globale de la FA
Diminution diffusion moyenne :
Corona radiata, capsule interne
(voie fronto-striatale)



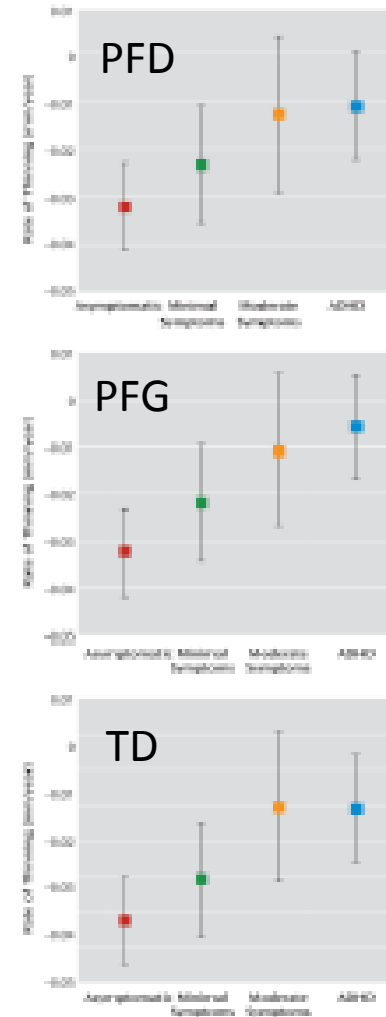
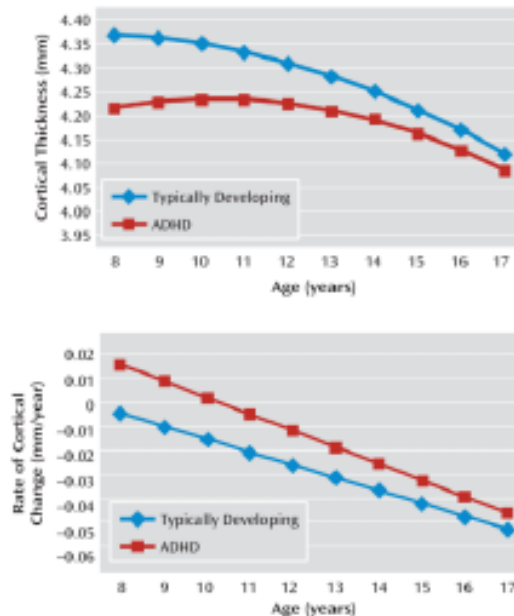
ETUDES IRM : TDAH ET SUBSTANCE GRISE

Am J Psychiatry. 2011 February ; 168(2): 143–151. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10030385.

Cortical Development in Typically Developing Children With Symptoms of Hyperactivity and Impulsivity: Support for a Dimensional View of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Philip Shaw, M.D., Ph.D., Mary Gilliam, B.S., Maria Liverpool, B.S., Catherine Weddle, B.S., Meaghan Malek, B.S., Wendy Sharp, M.S.W., Deanna Greenstein, Ph.D., Alan Evans, Ph.D., Judith Rapoport, M.D., and Jay Giedd, M.D.

Child Psychiatry Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, Md.; and the Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canada



TDAH : amincissement moins rapide au niveau du lobe préfrontal, mais aussi région frontale médiale, du cortex cingulaire antérieur et du cortex orbitofrontal. Corrélation avec les symptômes TDAH.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

- Pré- ou périnataux:
 - **Prématurité et bas poids de naissance**
 - Exposition in utero au tabac, stress maternel durant la grossesse, obésité maternelle ? Éléments confondants
 - Age paternel (néo mutations pdt spermatogénèse ?) et maternel

- Post-nataux:
 - Colorants alimentaires, sucres
 - Polluants, pesticides organophosphatés, polychlorobiphényles, zinc, plomb
 - Éducation parentale/coercition (mais effet GxE !)
 - **Déprivation sociale sévère**
 - **Statut socio-économique faible**



PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Preterm Birth and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Schoolchildren

Karolina Lindström, Frank Lindblad and Anders Hjern

Pediatrics 2011;127:858; originally published online April 18, 2011;

DOI: 10.1542/peds.2010-1279

Cohorte suédoise d'enfants
nés entre 1987 et 2000
(n= 1 180 616)
Sous traitement et âgés de 6
à 19 ans en 2006 (n= 7605)

Methylphenidate 88 %

TABLE 3 Logistic Regression of ADHD Medication and Gestational Age

Gestational Age, wk	Model 1, OR (95% CI)	Model 2, OR (95% CI)	Model 3, OR (95% CI)
23–28	2.5 (1.8–3.5)	2.2 (1.6–3.2)	2.1 (1.4–2.7)
29–32	1.9 (1.5–2.3)	1.7 (1.4–2.1)	1.6 (1.4–1.7)
33–34	1.6 (1.3–1.9)	1.4 (1.2–1.7)	1.4 (1.2–1.7)
35–36	1.4 (1.2–1.5)	1.3 (1.1–1.4)	1.3 (1.1–1.4)
37–38	1.2 (1.1–1.3)	1.2 (1.1–1.3)	1.1 (1.1–1.2)
39–41	1	1	1
42 or more	1.0 (0.9–1.1)	1.0 (0.9–1.1)	1.0 (0.9–1.1)

Model 1 is adjusted for year of birth, gender, and county of residence. Model 2 is adjusted for year of birth, gender, county of residence, birth order, maternal age, maternal education, single parenthood, public welfare, maternal smoking, and maternal/paternal psychiatric/addictive disorders. Model 3 is adjusted for year of birth, gender, county of residence, birth order, maternal age, maternal education, single parenthood, public welfare, maternal smoking, and maternal/paternal psychiatric/addictive disorders, low Apgar score and small for gestational age. CI indicates confidence interval.

BAS POIDS DE NAISSANCE ET TDAH : 2 ÉTUDES SUÉDOISES

BJPsych

The British Journal of Psychiatry (2014)
205, 355–361. doi: 10.1192/bjp.bp.113.143693

Fetal growth and psychiatric and socioeconomic problems: population-based sibling comparison

Quetzal A. Class, Martin E. Rickert, Henrik Larsson, Paul Lichtenstein and Brian M. D'Onofrio

Enfants nés entre 1973 et 2008

N = 3 291 773

PN inférieur à 2500 g : X 1,65

THE JOURNAL OF CHILD
PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Journal of Child Psychology and Psychiatry 56:4 (2015), pp 453–459

ACAMH THE ASSOCIATION FOR
CHILD AND ADOLESCENT
MENTAL HEALTH

doi:10.1111/jcpp.12299

Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: a within-twin pair analysis

Erik Pettersson,¹ Arvid Sjölander,¹ Catarina Almqvist,^{1,2} Henrik Anckarsäter,³
Brian M. D'Onofrio,⁴ Paul Lichtenstein,¹ and Henrik Larsson¹

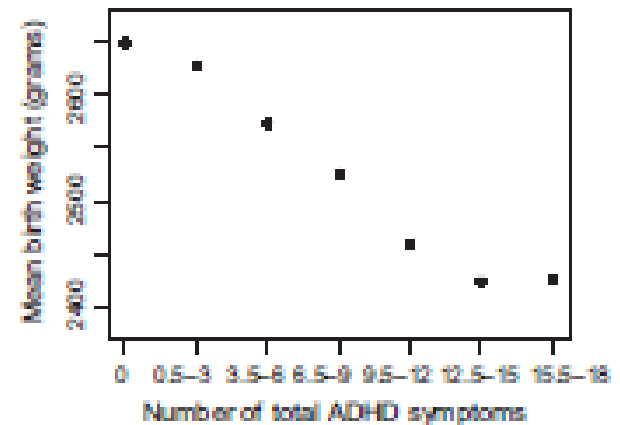
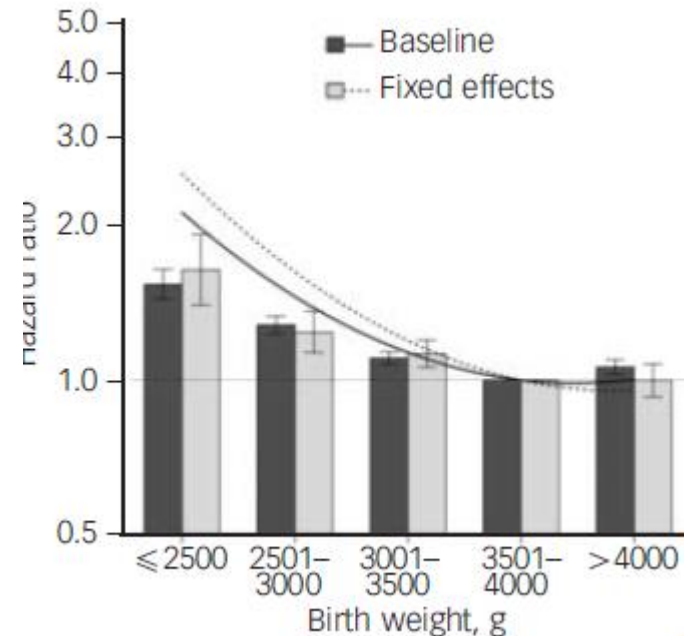
¹Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm; ²Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm; ³Institute of Neuroscience and Physiology, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ⁴Department of Psychological and Brain Sciences, Indiana University, Bloomington, IN, USA

n = 21 175 jumeaux

Nés entre 1992 et 2000

Évalués à 9 et 12 ans

plus de symptômes de TDAH
si poids de naissance plus bas



DÉPRIVATION SOCIALE PRÉCOCE

**JOURNAL of CHILD
PSYCHOLOGY and PSYCHIATRY**

Journal of Child Psychology and Psychiatry **.* (2016), pp **.*

ACAMH THE ASSOCIATION FOR
CHILD AND ADOLESCENT
MENTAL HEALTH

doi:10.1111/jcpp.12576

Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study

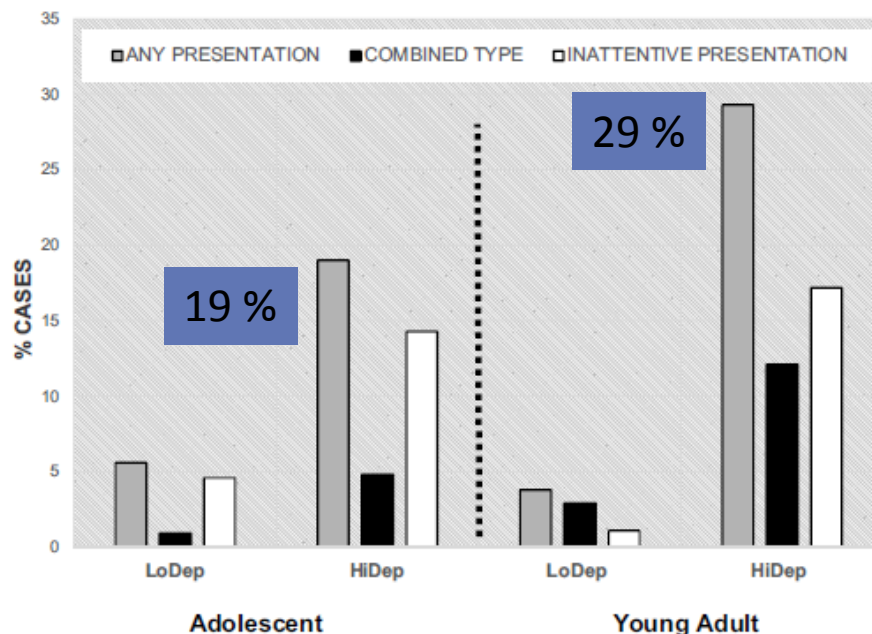
Mark Kennedy,¹ Jana Kreppner,¹ Nicky Knights,² Robert Kumsta,³ Barbara Maughan,⁴ Dennis Golm,¹ Michael Rutter,⁴ Wolff Schlotz,⁵ and Edmund J.S. Sonuga-Barke¹

¹Department of Psychology, Developmental Brain-Behaviour Laboratory, University of Southampton, Southampton, UK; ²The Amy Winehouse Foundation, London, UK; ³Department of Genetic Psychology, Faculty of Psychology, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany; ⁴MRC Social, Genetic & Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁵Max-Planck-Institute for Empirical Aesthetics, Frankfurt am Main, Germany

N = 165 enfants roumains adoptés

Contrôle : 52 enfants anglais adoptés sans déprivation

Déprivation > 6 mois +++



STATUT SOCIO-ÉCONOMIQUE

**JOURNAL of CHILD
PSYCHOLOGY and PSYCHIATRY**

Journal of Child Psychology and Psychiatry ***(2013), pp **-***

ACAMH THE ASSOCIATION FOR
CHILD AND ADOLESCENT
MENTAL HEALTH

doi:10.1111/jcpp.12140

Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study

Henrik Larsson,¹ Amir Sariaslan,¹ Niklas Långström,¹ Brian D'Onofrio,² and Paul
Lichtenstein¹

¹Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ²Department of
Psychological and Brain Sciences, Indiana University, Bloomington, IN, USA

N = 811 803

Nés entre 1992 et 2000

Situation socio-économique de 0 à 5 ans

Mean family income, years 0–5	Person-years at risk	Number of individuals with ADHD (%)	HR (95% CI)			
			Model I	Model II	Model III	Model IV
Categorical exposure						
Quartile 1 (lowest)	1,809,178	8,753 (4.31)	2.52 [2.42; 2.63]	2.09 [2.00; 2.19]	1.61 [1.40; 1.84]	1.37 [1.07; 1.75]
Quartile 2	1,887,515	5,546 (2.73)	1.52 [1.45; 1.58]	1.36 [1.30; 1.42]	1.28 [1.12; 1.45]	1.37 [1.12; 1.68]
Quartile 3	1,776,432	4,251 (2.09)	1.20 [1.14; 1.25]	1.13 [1.08; 1.18]	1.14 [1.01; 1.28]	1.23 [1.04; 1.45]
Quartile 4 (highest)	1,601,048	3,246 (1.60)	–	–	–	–

IMPACT DES ÉCRANS

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Associations Between Content Types of Early Media Exposure and Subsequent
Attentional Problems
Frederick J. Zimmerman and Dimitri A. Christakis
Pediatrics 2007;120:986
DOI: 10.1542/peds.2006-3322

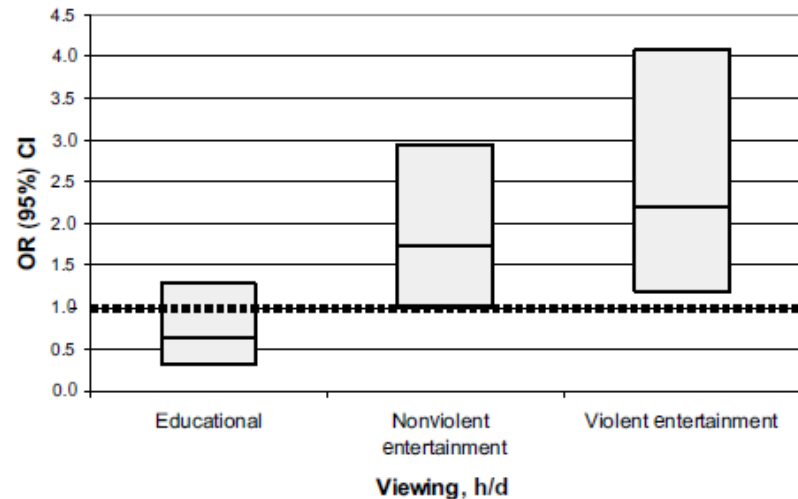
- Avant 3 ans, 1h de TV par jour -> risque X 2
- Hors contenu éducatif (contenu violent ++)

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Does Childhood Television Viewing Lead to Attention Problems in Adolescence?
Results From a Prospective Longitudinal Study
Carl Erik Landhuis, Richie Poulton, David Welch and Robert John Hancox
Pediatrics 2007;120:532
DOI: 10.1542/peds.2007-0978

- n= 1037 (nés entre 1972 et 1973)
- Évaluation rétrospective du temps passé devant TV à 5, 7, 9 et 11 ans
- Difficultés attentionnelles (auto-questionnaires enfants, parents et enseignants) à 13 et 15 ans
- 1 h par jour -> risque augmenté de 43 à 44 %



IMPACT DES JEUX VIDÉOS

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Television and Video Game Exposure and the Development of Attention Problems

Edward L. Swing, Douglas A. Gentile, Craig A. Anderson and David A. Walsh
Pediatrics 2010;126:214; originally published online July 5, 2010;
DOI: 10.1542/peds.2009-1508

N = 1533

> 2 h /j -> OR 1,67 enfants et 2,23 adolescents

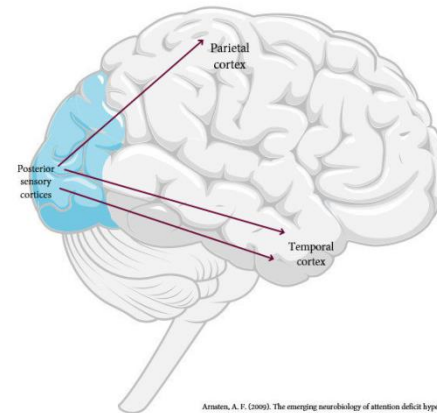
Système d'orientation de la vigilance vers stimuli lumineux externes (bottom up) hyperstimulé
Système de contrôle volontaire de l'attention (top-down) moins stimulé

Limites méthodologiques des études ?

Biais ? TDA -> écrans et écrans -> TDA



Bottom-up attention



Bottom-up attention:
Stimulus salience (moving, bold, loud)

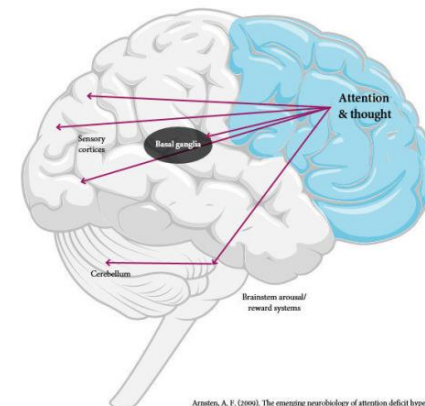


e.g. Playing video games

Arnsten, A. F. (2009). The emerging neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: the key role of the prefrontal association cortex. *The Journal of pediatrics*, 156(3), 1.



Top-down attention



Top-down attention:
Stimulus relevance



e.g. Studying for a test

Arnsten, A. F. (2009). The emerging neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: the key role of the prefrontal association cortex. *The Journal of pediatrics*, 156(3), 1.

TDAH : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE



MOTIFS DE CONSULTATION HÉTÉROGÈNES +++

- Symptômes évocateurs de TDAH (MT, orthophoniste, psychologue, école...)
- Difficultés d'apprentissage : trouble du développement de la coordination +++
- Suspicion d'épilepsie absences : décrochages attentionnels
- Suivi prospectif traumatisme crânien / infections SNC
- Suivi prospectif prématurité / bas poids de naissance
- **Syndromes génétiques et SAF**
- **Epilepsies (toutes, EGI, EPCT d'évolution compliquée..)**



SYNDROMES GÉNÉTIQUES

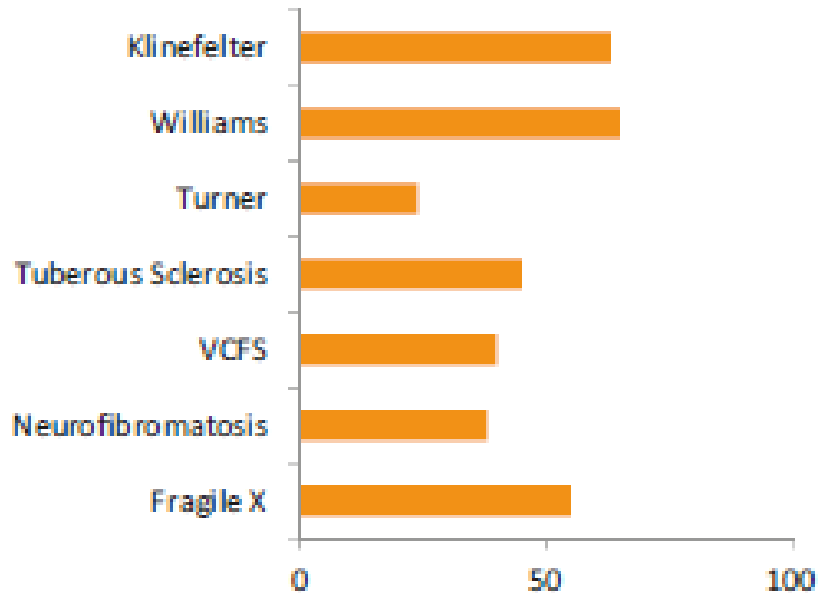
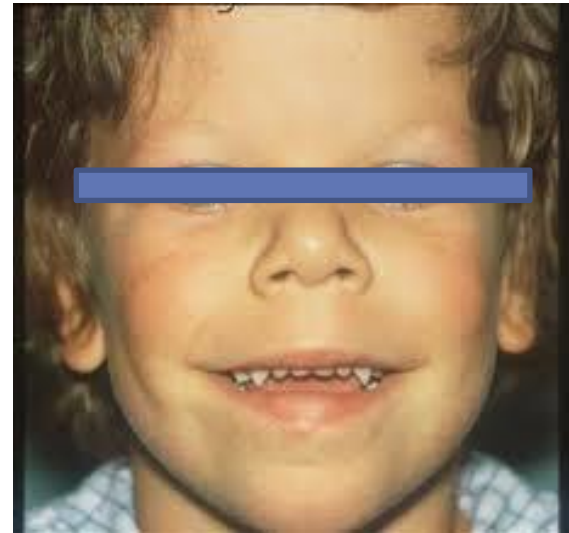


Fig. 4 Prevalence of ADHD in rare genetic syndromes



Syndrome de Williams Beuren (del 7 q).
Trouble du développement, caractéristiques
morphologiques, anomalies cardiaques
et phénotype comportemental hypersociable +
TDAH.

SYNDROMES NEUROCUTANÉS : EXEMPLE DE LA NF1

Pharmacotherapy of Attention Deficit in Neurofibromatosis Type 1: Effects on Cognition

Karen Lidzba¹ Sofia Granstroem² Robert A. Leark³ Inge Kraegeloh-Mann¹ Victor-Felix Mautner²

¹Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, University Children's Hospital, Tübingen, Germany

²Department of Neurology, University Medical Centre, Hamburg-Eppendorf, Germany

³Californian School of Forensic Studies, Alliant International University, San Diego, California, United States

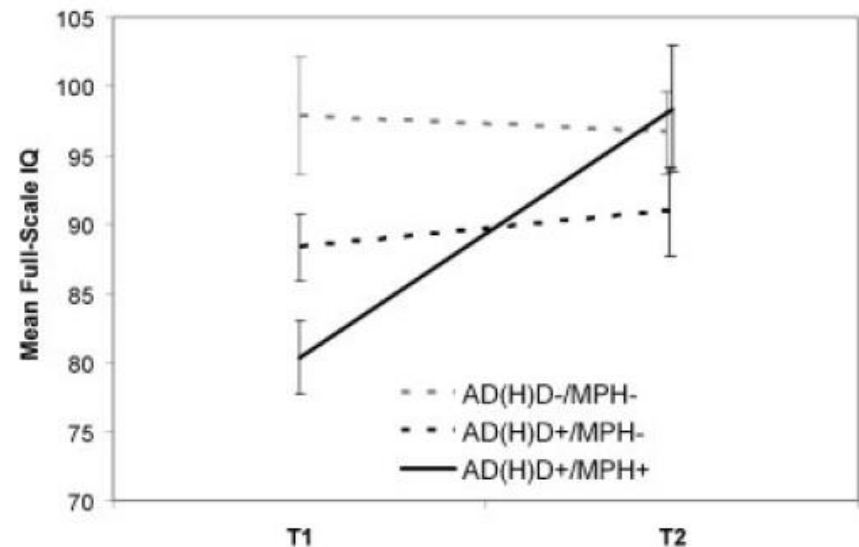
Address for correspondence Dr. Karen Lidzba, PhD, University Children's Hospital Tübingen, Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen, Germany (e-mail: Karen.lidzba@med.uni-tuebingen.de).

Neuropediatrics 2014;45:240–246.



NF1. TCAL, neurofibromes, difficultés d'apprentissages (TDAH)

N = 16 TDAH –, 14 TDAH+/MP–, 13 TDAH+/MP+



Behavioral Phenotypes in Four Mental Retardation Syndromes: Fetal Alcohol Syndrome, Prader-Willi Syndrome, Fragile X Syndrome, and Tuberosis Sclerosis

Hans-Christoph Steinhausen,^{1,2} Alexander von Gontard,² Hans-Ludwig Spohr,³ Berthold P. Hauffa,⁴ Urs Eiholzer,⁵ Margitta Backes,⁶ Judith Willms,⁷ and Zeno Malin¹

¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Zurich, Zurich, Switzerland

²Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Cologne, Cologne, Germany

³Children's Hospital, German Red Cross, Berlin, Germany

⁴Department of Pediatric Hematology, Oncology, and Endocrinology, Children's Hospital, University of Essen, Essen, Germany

⁵Foundation Growth Puberty Adolescence, Zurich, Switzerland

TABLE I. Frequency of Behavioral Abnormalities in Four Syndromes*

Foundation Growth Puberty Adolescence, Zurich											
		FAS (n = 38)		PWS (n = 42)		FRAX (n = 49)		TSC (n = 16)			
Item no.	Description	n	%	n	%	n	%	n	%	Chi-square	P
Subscale 1: disruptive											
4.	Abusive, swears at others	22	57.9	10	25.6	26	53.1	3	18.8	14.10	0.003
7.	Becomes overexcited	25	65.8	18	46.2	35	71.4	4	25.0	18.55	0.003
35.	Impulsive, acts before thinking	26	68.4	18	46.2	39	79.6	9	56.3	11.37	0.01
37.	Irritable	22	57.9	10	25.6	29	59.2	5	31.3	13.47	0.004
38.	Jealous	24	63.2	12	30.8	27	55.1	7	43.8	9.14	0.03
39.	Kicks, hits others	10	26.3	10	25.6	26	53.1	5	31.3	20.12	<0.001
46.	Mood changes rapidly for no apparent reason	12	31.6	14	35.9	29	59.2	3	18.8	16.14	0.001
48.	Noisy or boisterous	30	78.9	5	12.8	28	57.1	5	31.3	37.36	<0.001
52.	Overly attention-seeking	30	78.9	15	38.5	38	77.6	10	62.5	18.87	<0.001
85.	Throws or breaks objects	25	65.8	5	12.8	24	49.0	3	18.8	27.6	<0.001
86.	Tries to manipulate or provoke others	24	63.2	10	25.6	20	40.8	4	25	13.22	0.004
Subscale 2: self-absorbed											
10.	Chews or mouths objects, or body parts	22	57.9	13	33.3	36	73.5	4	25.0	19.69	<0.001
23.	Flicks, taps, twirls objects repeatedly	17	44.7	4	10.3	21	42.9	2	12.5	16.98	0.001
24.	Fussy eater or has food fads	20	52.6	8	20.5	14	28.6			17.98	<0.001
31.	Hits or bites self	9	23.7	3	7.7	24	49.0	3	18.8	19.92	<0.001
32.	Hums, whines, grunts, squeaks, or makes other nonspeech noises	12	31.6	4	10.3	31	63.3	1	6.3	34.18	<0.001
49.	Overactive, restless, unable to sit still	30	78.9	2	5.1	44	89.8	8	50.0	72.87	<0.001
56.	Prefers to do things on his/her own; tends to be a loner	7	18.4	27	69.2	20	40.8	4	25.0	22.58	<0.001
63.	Smells, tastes, or licks objects	10	26.3	14	35.9	27	55.1	4	25.0	9.41	0.02
65.	Screams a lot	21	55.3	8	20.5	19	38.8	4	25.0	11.08	0.01
67.	Stares at lights or spinning objects	6	15.8	4	10.3	17	34.7	2	12.5	9.74	0.02
93.	Wanders aimlessly	14	36.8	1	2.6	11	22.4			9.34	<0.001
Subscale 3: communication disturbance											
61.	Repeats back what others say like an echo	20	52.6	10	25.6	26	53.1	3	18.8	12.08	0.07
62.	Repeats the same word or phrases over and over	15	39.5	14	35.5	33	67.3	4	25.0	14.05	0.003
81.	Talks to self or imaginary people or objects	14	36.8	24	61.5	21	42.9			18.17	<0.001
83.	Thoughts are unconnected	20	2.6	7	17.9	26	53.1	4	25.0	15.39	0.002
88.	Unrealistically happy or elated	11	28.9	8	19.0	19	38.8	1	6.3	8.38	0.04
Subscale 4: anxiety											
21.	Fears particular things or situations	24	63.2	11	28.2	22	44.9	8	50.0	9.61	0.02
36.	Ignores sounds or covers ears to various sounds	8	21.1	3	8.1	20	40.8	6	37.5	13.95	0.03
74.	Shy	8	21.1	16	41.0	28	57.1	4	25.0	13.27	0.004
90.	Upset and distressed over small changes in routine or environment	13	34.2	33	84.6	33	67.3	6	37.5	24.82	<0.001
Subscale 5: autistic relating											
2.	Avoids eye contact	14	36.8	11	28.2	33	67.3	7	43.8	15.29	0.002
22.	Facial twitches or grimaces	11	28.9	4	10.3	14	28.6	1	6.3	7.92	0.05
41.	Laughs or giggles for no obvious reason	15	39.5	5	12.8	30	61.2	4	25.0	22.89	<0.001
47.	Moves slowly, underactive	7	18.4	24	61.5	19	38.8	2	12.5	19.97	<0.001
59.	Repeated movements of hands, body, head, or face	11	28.9	4	10.3	27	55.1	3	18.8	22.05	<0.001
Subscale 6: antisocial											
30.	Hides things	20	52.6	14	35.9	12	24.5	2	12.5	11.24	0.01
Further items											
5.	Arranges objects or routines in a strict order	4	10.5	12	30.8	21	42.9	3	18.8	11.90	0.008
8.	Bites others	13	34.2	2	5.1	15	30.6	1	6.3	14.28	0.003



EPILEPSIES ET TDAH

Prevalence of Epilepsy and Attention-Deficit Hyperactivity (ADHD) Disorder: A Population-Based Study

Rony Cohen, MD¹, Yehuda Senecky, MD², Avinoam Shuper, MD¹, Dov Inbar, MD², Gabriel Chodick, MD³, Varda Shalev, MD³, and Raanan Raz, MD³

Journal of Child Neurology
28(1) 120-123
© The Author(s) 2013
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0883073812440327
http://jcn.sagepub.com
SAGE

Étude prospective de 2003 à 2009
N = 284 419
Epilepsie : 0,5 %
TDAH : 12,6 %
Si épilepsie : TDAH 27 %

Epilepsia, 48(6):1083–1091, 2007
Blackwell Publishing, Inc.
© 2007 International League Against Epilepsy

ADHD, Neurological Correlates and Health-related Quality of Life in Severe Pediatric Epilepsy

*†Elisabeth M.S. Sherman, *Daniel J. Slick, †‡Mary B. Connolly, and †Kim L. Eyrl

*Alberta Children's Hospital, Calgary, Alberta, Canada; †University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; and ‡BC Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada

N = 203 enfants avec épilepsie

Type d'épilepsie (syndromes)

Lésion sous-jacente ?

Décharges inter-critiques

Traitements antiépileptiques

TABLE 2. Means, SDs, ranges and percent of sample with elevations on the ADHD-RS-IV scale

	Mean	SD	Range	≥1.5 SDs from the normative mean (%)
Inattention	78.7	25.3	1–99	40.4
Hyperactivity-Impulsivity	63.5	29.7	1–99	18.2
Total	75.0	25.4	1–99	28.6

TDAH : UN DIAGNOSTIC À NE PAS FAIRE PAR EXCÈS !

- Critères DSM5, échelles (Conners, SNAP IV, ADHD RS...) : pas suffisants !!!
- Consultation spécialisée pédopsychiatrie / pédiatrie :
 - anamnèse et développement psychomoteur avec les parents
 - examen clinique : persistance motrice, PA, peau
 - éléments de TDAH, comorbidités et évolution
 - bilans : neuropsychologique, psychométrique, orthophonique, psychomotricité, ergothérapie
 - évaluations scolaires et commentaires des enseignants
 - appréciation des répercussions sur le plan scolaire, familial et social



PRISE EN CHARGE DU TDAH

○ Une fois le diagnostic posé, avec des répercussions significatives :

- scolaires : punitions, mise à l'écart, exclusion ou au contraire invisible, paresseux
- familiales : punitions, critique, « dans le collimateur »
- sociales : rejet, exclusion
- entravant l'épanouissement de l'enfant, mauvaise estime de soi
- le but de la PEC, ce n'est pas la performance !

○ Multidisciplinaire :

- Psychoéducative, neuropsychologique, psychothérapie
- Approches neurocognitives
- Réhabilitation cognitive par neurofeedback
- Education thérapeutique, rôle des associations
- Troubles associés : aménagements scolaires (ergothérapie, matériel pédagogique adapté, temps supplémentaire pour les examens...)
- Pharmacothérapie



TDAH : PLACE DE LA PHARMACOTHÉRAPIE

- Eventuellement dès le début du traitement, et non pas si les PEC non médicamenteuses s'avèrent insuffisantes
- Non psychostimulants :
 - $\alpha 2$ agonistes (antihypertenseurs):
 - clonidine : pas d'AMM, peu d'études
 - guanfacine (Intuniv® XR) : effets secondaires, pas d'expérience
 - Atomoxétine (Strattera®):
 - blocage de la recapture de la noradrénaline
- Psychostimulants :
 - Méthylphenidate :
 - seul disponible en France
 - blocage de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, structures corticales et sous-corticales
 - à base d'amphétamines :
 - notamment lisdexamfétamine (Vyvanse®)
 - prodrogue, profil pharmacocinétique et durée d'action +
 - pas encore disponible en France



METHYLPHENIDATE : PRÉSENTATION

1954 : 1^{ère} commercialisation de la Ritaline®

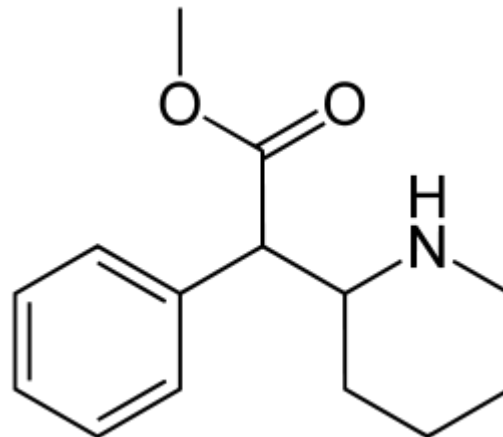
1961 : autorisation FDA (pédopsychiatrie)

1963 : Conner et Eisenberg : efficacité sur le comportement d'enfants avec déficit attentionnel

France : 1959 puis AMM de 1975 à 1986
(psychasthénie et troubles hyperkinétiques de l'enfant)

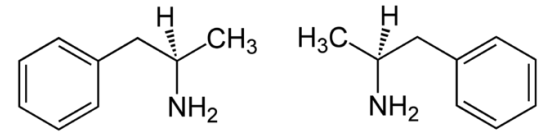
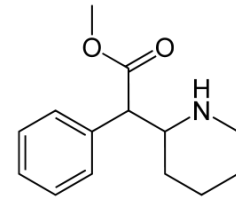
Puis AMM 1995

Formes LP : 2004

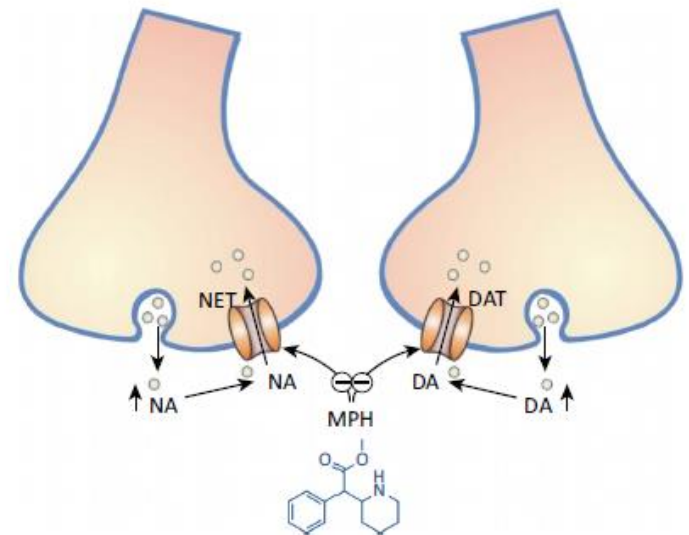


METHYLPHENIDATE : MODE D'ACTION

- Structure proche des amphétamines
- Inhibiteur de la recapture des monoamines
- Etudes en PET :
 - Dopamine (DA) pénètre le cerveau et se lie au DA récepteur
 - À des dose thérapeutiques le MP bloque 60 à 70 % des transporteurs dopaminergiques en région striatale
 - Et encore plus les transporteurs noradrénergiques (70 à 80%) au niveau frontal
 - Effet pharmacologique et effets secondaires :
 - Dopaminergiques : troubles du sommeil, céphalées, anxiété, irritabilité, effet anorexigène, tics moteurs
 - Noradrénergiques : tachycardie, palpitations, douleurs abdominales
 - Durée d'action :
 - MP LI : 4 h
 - LM : 8 h
 - LP : 12 h



amphétamines



PHARMACOCINÉTIQUE : ÉTUDE EN PET

Article

PET Study Examining Pharmacokinetics, Detection and Likeability, and Dopamine Transporter Receptor Occupancy of Short- and Long-Acting Oral Methylphenidate

(*Am J Psychiatry* 2006; 163:387–395)

Thomas J. Spencer, M.D.

Joseph Biederman, M.D.

Patrick E. Ciccone, M.D.

Bertha K. Madras, Ph.D.

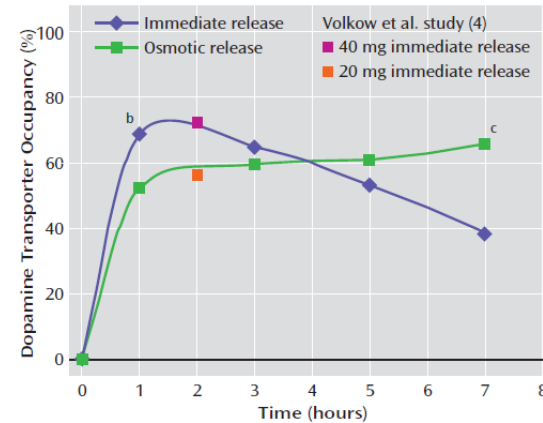
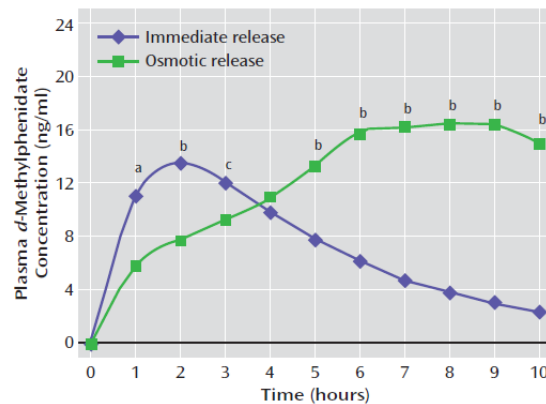
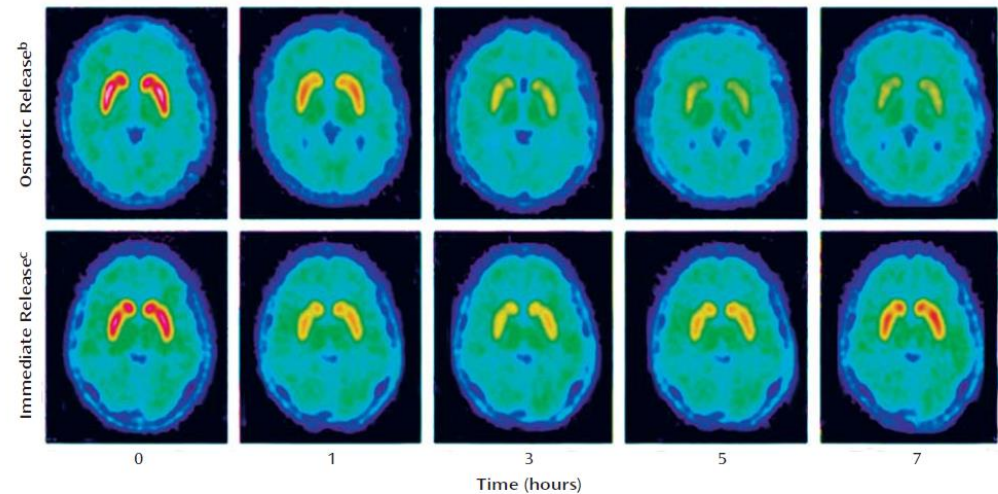
Darin D. Dougherty, M.D.

Ali A. Bonab, Ph.D.

Elijah Livni, Ph.D.

Dolly A. Parasrampur, Ph.D.

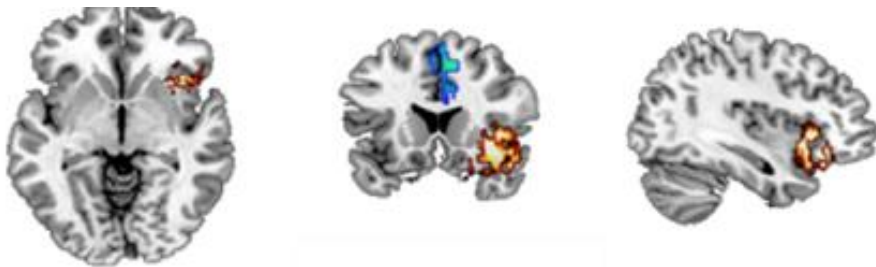
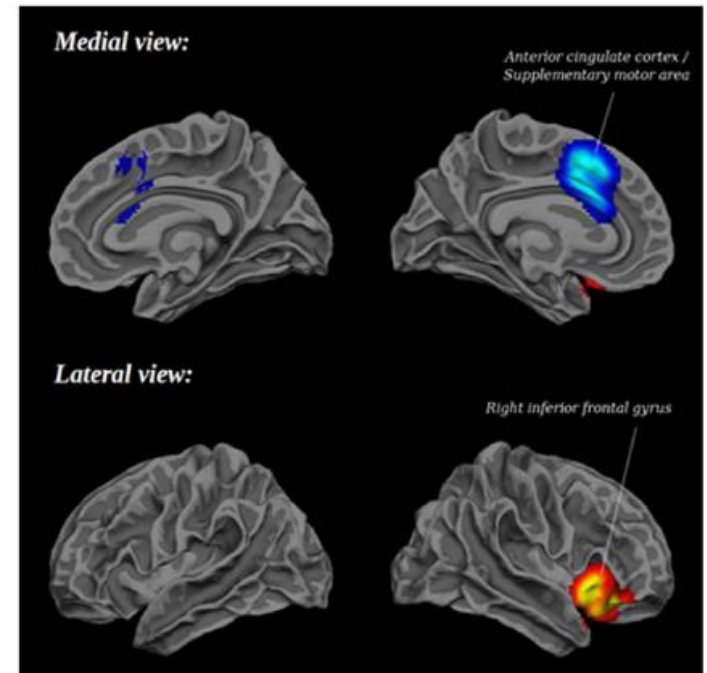
Alan J. Fischman, M.D., Ph.D.



Effects of Stimulants on Brain Function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis

Katya Rubia, Analucia A. Alegria, Ana I. Cubillo, Anna B. Smith, Michael J. Brammer, and Joaquim Radua

N = 20 adolescents droitiers
+ méta-analyse n = 212 (14 études)
Effet du MP en prise aiguë contre placebo



Activation cortex préfrontal inférieur
Et en profondeur de l'insula et au niveau
du cortex temporal supérieur
Sous-activation cortex cingulaire
antérieur et AMS

IRMf : IMAGERIE PHARMACOLOGIQUE

Bradley S. Peterson, M.D.
Marc N. Potenza, M.D., Ph.D.
Zhishun Wang, Ph.D.
Hongtu Zhu, Ph.D.
Andrés Martin, M.D.
Rachel Marsh, Ph.D.
Kerstin J. Plessen, M.D., Ph.D.
Shan Yu, Ph.D.

Article

An fMRI Study of the Effects of Psychostimulants on Default-Mode Processing During Stroop Task Performance in Youths With ADHD

(*Am J Psychiatry* 2009; 166:1286–1294)

IRMf durant une tache (stroop test)

N = 16 patients TDAH (moy. 14 ans)

Groupe contrôle de 15 patients (moy. 13,4 ans)

MP : 11

Dextroamphétamine : 4

DA/amphétamine : 1

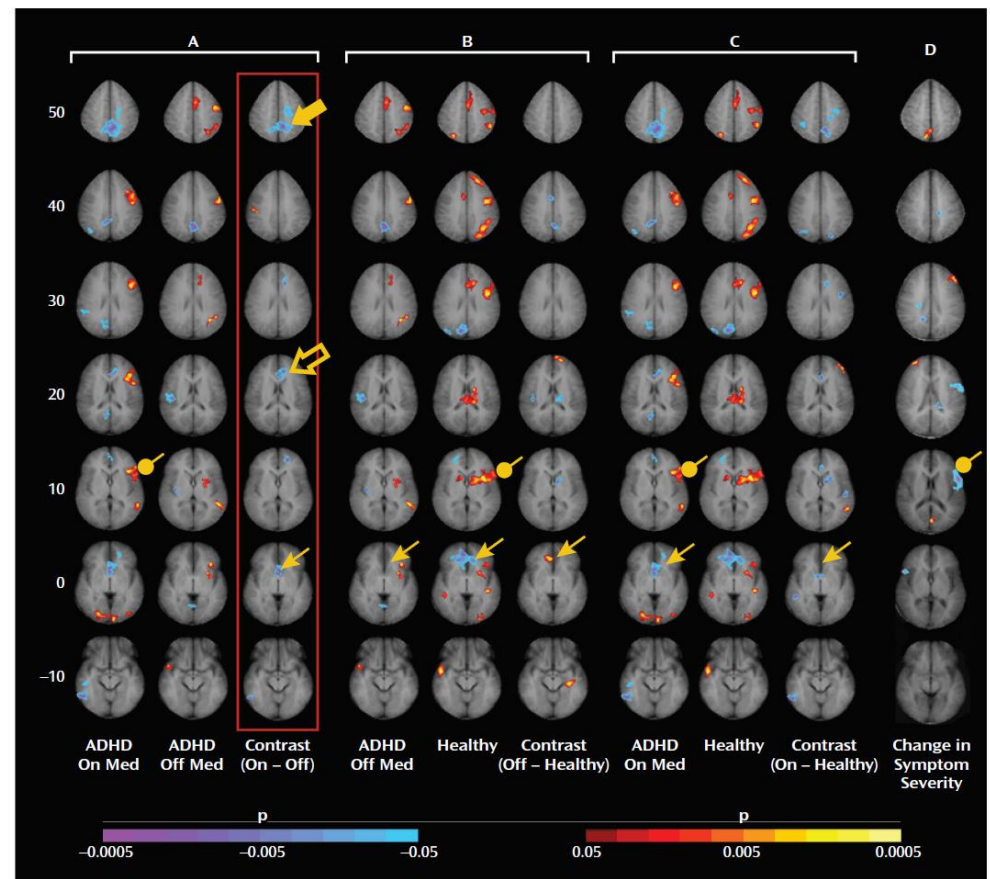
TDAH sous MP/ sans : plus de désactivation au niveau du cortex cingulaire antérieur et postérieur (DMN)

TDAH sans MP vs ctrl : moins de désactivation du gyrus cingulaire antérieur ventral

Activation du cortex préfrontal à tendance à se « normaliser » sous MP (NS)

Test de causalité de Granger : interactions CCA et CPFL réduites si TDAH sans MP et augmentent au même niveau que celui des patients contrôle

Hypothèse : MP augmente les capacités inhibitrices du CPF sur le DMN ?



MP : FORMES DISPONIBLES EN FRANCE

- Concerta LP[®] (18, 36, 54 mg)
- Medikinet LM[®] (5, 10, 20, 30, 40 mg)
- Methylphenidate Mylan Pharma LP (18, 36, 54 mg)
- Quasym LP[®] (10, 20, 30 mg)
- Ritaline[®] 10 mg
- Ritaline LP[®] (10, 20, 30, 40 mg)



EFFETS BÉNÉFIQUES ATTENDUS

- Hyperactivité-impulsivité : réduction des manifestations comportementales associées à l'instabilité motrice
 - Disponibilité attentionnelle: amélioration et effets cognitifs bénéfiques
 - Impatience émotionnelle : réduction et amélioration de la régulation des affect
- ➡ amélioration de l'estime de soi, confiance en soi et des aspects adaptatifs



INDICATIONS DU MP

○ AMM :

- TDA/H de 6 à 18 ans
- Narcolepsie > 6 ans

○ Hors AMM :

- TDA/H adulte
- TDA dans les TSA, syndrome de Gilles de la Tourette, les TDC, épilepsies...



INITIATION ET ARRÊT DU TRAITEMENT PAR MP

- Bilan pré-thérapeutique : TSH +/- iono sg et transaminases
- ECG : si ATCD cardiopédiatrique
- Prescription initiale hospitalière sur ordonnance sécurisée
- Forme LI : 5 mg matin et midi
- Plus souvent forme LP/LM aux dosages bas (ou 0,3 à 0,5 mg/kg/j)
- Titration en 4 à 6 semaines jusqu'à 1 mg/kg/j rarement plus (< 60 mg/j)
- +/- prise LI/LM/LP midi +/- LI goûter
- Traitement continu : tous les jours
- « Drug holidays » : à discuter
- Renouvellement tous les 28 jours par médecin sur ordonnance sécurisée + surveillance clinique + PA
- Arrêt quelques jours avant intervention chirurgicale (halogénés / HTA)
- Arrêt du MP : d'emblée ou progressivement (rassurant ?)



Practitioner Review: Current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents

Effets cardio vasculaires ?

Samuele Cortese,^{1,2,3,*} Martin Holtmann,^{4,*} Tobias Banaschewski,⁵
Jan Buitelaar,⁶ David Coghill,⁷ Marina Danckaerts,⁸ Ralf W. Dittmann,⁵
John Graham,⁹ Eric Taylor,¹⁰ Joseph Sergeant,¹¹ on behalf of the European
ADHD Guidelines Group†

Tics moteurs ?

Idées et comportements suicidaires ?

Appétit et croissance

Convulsion/épilepsie ?

sommeil

Abus de substances et mésusage du MP ?

Effet addictogène ?



EFFET ANOREXIGÈNE ET RETARD DE CROISSANCE

- Méta-analyse (MP LI 0,3 à 0,6 mg/kg/j) : 30 % (important 8,7 %)
- MP LI (3/j) vs MP LP (1/j) : 24 % vs 18 %
- Surtout le midi
- Croissance : 1 cm / an pendant les 1 à 3 premières années de traitement
- Effets sur le poids et la taille s'estompent avec le temps
- Rebond staturo-pondéral à l'arrêt

How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents?

A meta-analysis

Howard M. Schachter,* Ba' Pham,* Jim King,^{†‡}
Stephanie Langford,* David Moher*[‡]

CMAJ • NOV. 27, 2001; 165 (11)

79 études, n = 2897

Adverse event	Assessors	No. of trials/ no. of pts	MPH, % (95% CI)	Placebo, % (95% CI)	Difference (95% CI)	NNH (median placebo event rate, %)	p value*
Decreased appetite							
All related events	Parent/ Self	10/675	44.8 (36.8–52.7)	14.4 (5.1–23.8)	30.3 (18.0–42.6)	4 (11.3)	0.11
	Teacher/ staff	3/129	46.0 (38.7–53.3)	43.6 (35.3–51.9)	2.4 (–5.5 to 10.3)	40 (45.5)	0.34
Serious side effects	Parent/ self	5/222	10.5 (7.0–14.0)	1.8 (0.0–5.6)	8.7 (3.6–13.9)	14 (1.5)	0.27
	Teacher/ staff	3/129	26.4 (21.5–31.3)	20.3 (14.6–26.1)	6.1 (0.2–12.0)	175 (1.9)	0.66

CONSEILS POUR LE PRATICIEN

- Surveiller poids / taille (IMC) / appétit / 6 mois
- Tenir compte des difficultés d'appétit avant le traitement
- Prendre le MP après le repas
- Barres hypercaloriques, dîner tard
- considérer repas liquides type smoothie avec du salé pour stimuler la soif
- « drug holidays » ?
- Baisser la posologie
- Changer de formulation
- Avis endocrinologique
 - taille : - 1,5 DS / moy parents ou - 2 DS



EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

- Fréquence cardiaque : + 1 à 2 bpm
- Pression artérielle : + 1 à 4 mm Hg systolique et + 1 à 2 mm Hg diastolique
- Les 24 premiers mois, uniquement pour la fréquence cardiaque ensuite
- Pas de modifications ECG
- Pas de majoration du risque d'effets secondaires cardiovasculaires sévères (MS, IDM, AVC)
 - Cooper, 2011 (n=1 200 438)
 - Habel, 2011 (n = 443 198)



CONSEILS POUR LE PRATICIEN

- Interrogatoire : antécédents personnels et familiaux (syncope d'effort, ATCD de MS < 40 ans)
- Examen clinique : auscultation cardiaque, FC et PA / 3 à 6 mois (au repos)
- Si FC > 100 ou PA > 95^è p à contrôler 2 fois dans les 10 minutes
- Si FC > 110 ou doute clinique (arythmies, ATCDf) avis cardiopédiatrique avec holter ECG
- Si PA > 95^è p :
 - Réduction de posologie / fenêtre
 - Ou avis cardio holter tensionnel
 - Si contrôle < 95^è p OK MP, sinon arrêt ou pas d'introduction
- Pas d'ECG systématique (au jugement du praticien)



TROUBLES DU SOMMEIL

- Étude MP LI : + 17% (insomnie)
 - Sur 3 semaines, hétérogénéité
 - Effet rebond ou effet du MP ?
 - 3^{ème} prise de MP LI fin AM : pas de majoration des troubles du sommeil
 - MP LI X 3 vs MP LP X 1 : pareil
 - Voire amélioration des paramètres du sommeil

Sleep Medicine 11 (2010) 652–658



Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep



Review Article

Sleep and ADHD

Eric Konofal^{a,b,*}, Michel Lecendreux^a, Samuele Cortese^c

^a Pediatric Sleep Disorders Center, Robert Debré Hospital, Paris, France

^b Child and Adolescent Psychiatry Unit, Robert Debré Hospital, Paris, France

^c Child and Adolescent Psychiatric Unit, University Hospital "Clocheville", Tours, France

CONSEILS POUR LE PRATICIEN

- Rechercher les troubles du sommeil : refus de se coucher, difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, réveils difficiles, problème de respiration nocturne, somnolence diurne, syndrome des jambes sans repos
- Les quantifier : agenda du sommeil (parents)
- Polysomnographie éventuelle
- Mesures d'hygiène de vie : lit uniquement pour dormir, ajuster l'heure du coucher, éviter les écrans/téléphone/musique, l'alimentation, les boissons contenant de la caféine; éviter le Co sleeping
- Effet rebond : petite dose de MP LI en fin d'AM ?
- Réduire la posologie, switch pour un plus courte durée d'action



Sleep Hygiene and Melatonin Treatment for Children and Adolescents With ADHD and Initial Insomnia

MARGARET D. WEISS, M.D., MICHAEL B. WASDELL, M.A., MELISSA M. BOMBEN, M.S.,
KATHLEEN J. REA, R.N., AND ROGER D. FREEMAN, M.D.

N = 33, 19 pour la partie double aveugle
croisée contre placebo
Méthylphénidate 67 % (1/3 LP)
Dextroamphétamine 33 %
- 16 minutes vs placebo + 15 minutes de sommeil

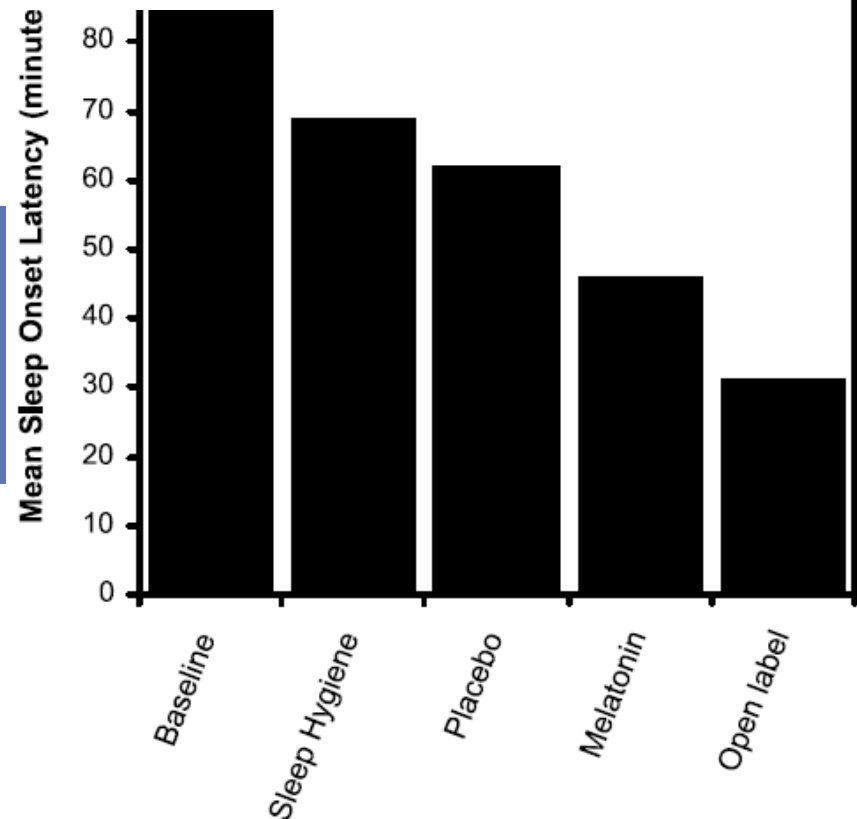


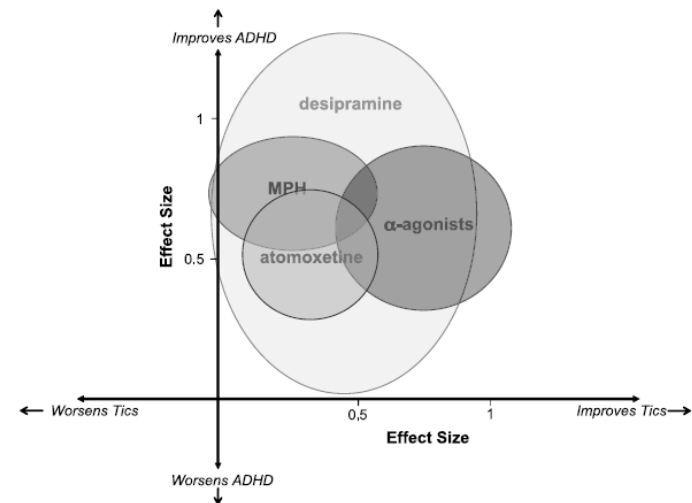
Fig. 2 Somnolog sleep-onset latency by treatment.

- Présents dans 10 à 20 % des cas
- Apparition ou majoration par augmentation de la dopamine au niveau des NGC ?
- Tics moteurs : pas une CI au MP

J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY, 48:9, SEPTEMBER 2009

Meta-Analysis: Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children With Comorbid Tic Disorders

MICHAEL H. BLOCH, M.D., M.S., KAITLYN E. PANZA, B.A.,
ANGELI LANDEROS-WEISENBERGER, M.D., AND JAMES F. LECKMAN, M.D.



N = 477

Pas d'effet délétère du MP

Aggravation avec fortes doses de dextroamphétamine

CONSEILS POUR LE PRATICIEN

- Se laisser 3 mois de temps d'observation
- Réduire la posologie ou passer à une autre forme
- Discuter l'association d'un neuroleptique



ABUS DE SUBSTANCES

- TDAH : risque d'abus de substance X 1,5 / nicotine X 3
- Cannabis, alcool, cocaïne..

Shaw et al. *BMC Medicine* 2012, 10:99
<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/99>



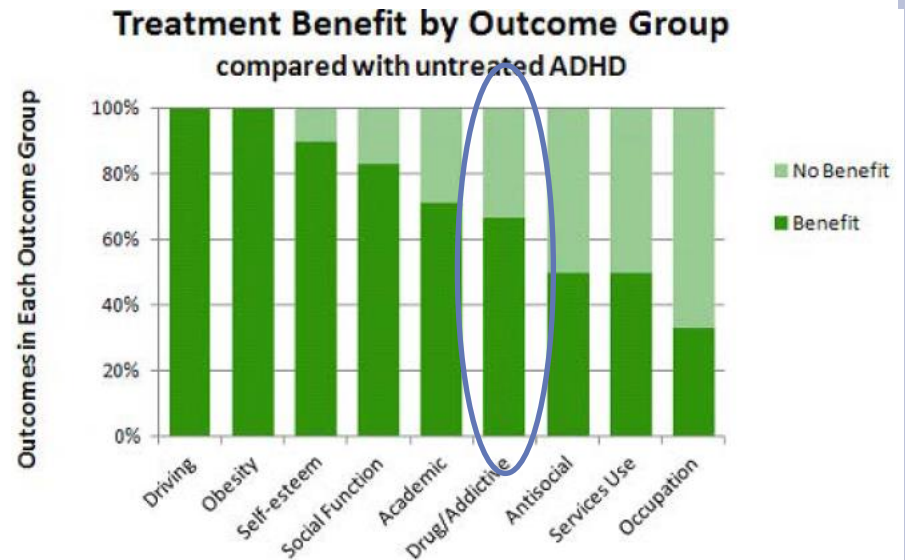
RESEARCH ARTICLE

Open Access

A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment

Monica Shaw^{1†}, Paul Hodgkins^{2†}, Hervé Caci³, Susan Young⁴, Jennifer Kahle⁵, Alisa G Woods⁶ and L Eugene Arnold⁷

Métaanalyse de 351 études
MP : diminution du risque d'abus de substances d'un facteur 1,9
Traitement débuté tôt ++



MÉSUSAGE DU MP

- Bright, 2008 : Abuse of Medications Employed for the Treatment of ADHD: Results From a Large-Scale Community Survey
- N = 545 (89 % TDAH)
- Abus : 14,2 %
 - 79% LI / 27% LP
 - Sels d'amphétamines LI 40 % / LP 14 %
 - MP 15 %
- Mode d'administration
 - Comprimés broyés et inhalés : 75 %
 - Injection : 6,3 %
 - Micro ondes + inhalation : 6,3 %
- Critères de choix :
 - Action rapide : 43 %
 - Facilité à se procurer la molécule : 47 %
 - Facilité d'utilisation : 10 %
 - Coût : 5 %
 - -> moins de risques avec formes LM/LP per os



EFFET ADDICTOGÈNE ? FAITS CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse

Zheng Chang,¹ Paul Lichtenstein,¹ Linda Halldner,^{1,2} Brian D'Onofrio,³ Eva Serlachius,⁴
Seena Fazel,⁵ Niklas Långström,¹ and Henrik Larsson¹

¹Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ²Karolinska Institutet Center of Neurodevelopmental Disorders (KIND), Stockholm, Sweden; ³Department of Psychological and Brain Sciences, Indiana University, Bloomington, IN, USA; ⁴Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatric Research and Education, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁵Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK

Étude rétrospective
suédoise

N = 38 253 (1960 – 1998)

Relation entre prescription

psychostimulant en 2006

Et abus de substance en

2009 (décès, délits, cs

hospitalière)

- - 31 %

- - 62 % (< 15 ans en 2006)

Table 2 Stimulant ADHD medication in 2006 and hazard ratio for substance abuse during 2009

Medication	Hazard ratio for substance abuse during 2009							
	Confounder adjustment				Mediation analysis			
	Model 1: Adjusted for sex, age, and ADHD medication in 2009	95% confidence interval	Model 2: As in Model 1 + other potential confounders before 2006	95% confidence interval	Model 3: As in Model 2 + nonsubstance mediators 2006–2008	95% confidence interval	Model 4: As in Model 3 + substance-related mediators 2006–2008	95% confidence interval
All patients with an ADHD diagnosis								
Stimulant ADHD medication in January 1, 2006	0.52	0.42–0.66	0.69	0.57–0.84	0.77	0.65–0.93	0.87	0.74–1.03
Duration of treatment with stimulant ADHD medication 2006–2008 (in years)	0.80	0.73–0.88	0.87	0.80–0.94	0.89	0.82–0.96	0.95	0.88–1.02
All patients with an ADHD diagnosis and 15 years or younger on 1 January 2006								
Stimulant ADHD medication in January 1, 2006	0.33	0.20–0.56	0.38	0.23–0.64	0.42	0.26–0.70	0.45	0.27–0.74
Duration of treatment with stimulant ADHD medication 2006–2008 (in years)	0.72	0.61–0.86	0.76	0.63–0.90	0.77	0.65–0.92	0.80	0.68–0.94
All patients with an ADHD diagnosis and 20 years or older on 1 January 2006								
Stimulant ADHD medication in January 1, 2006	0.65	0.46–0.91	0.75	0.58–0.98	0.85	0.67–1.07	0.97	0.78–1.20
Duration of treatment with stimulant ADHD medication 2006–2008 (in years)	0.92	0.82–1.03	0.90	0.91–0.99	0.92	0.84–1.01	0.97	0.89–1.06

EFFET ADDICTOGÈNE : ASPECTS PHARMACOLOGIQUES

- Condition 1 : activation de la neurotransmission dopaminergique
- Condition 2 : vitesse de passage intracérébral et pic de concentration cérébrale (effet « high »)

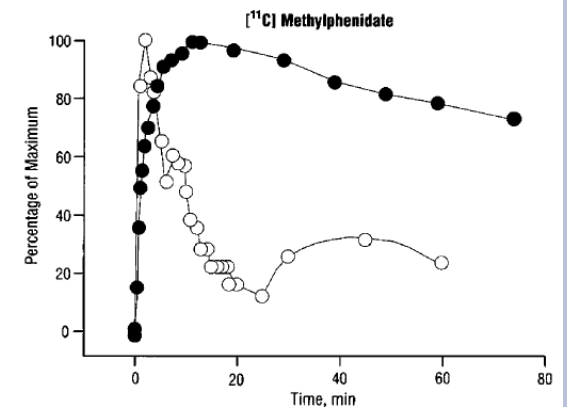
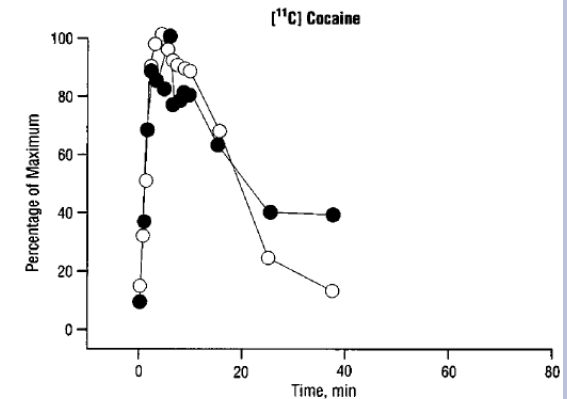
ARCH GEN PSYCHIATRY/VOL 52, JUNE 1995

Is Methylphenidate Like Cocaine?

Studies on Their Pharmacokinetics and Distribution in the Human Brain

Nora D. Volkow, MD; Yu-Shin Ding, PhD; Joanna S. Fowler, PhD; Gene-Jack Wang, MD;
Jean Logan, PhD; John S. Gailey, PhD; Stephen Dewey, PhD; Charles Ashby, PhD;
Jeffrey Lieberman, MD; Robert Hitzemann, PhD; Alfred P. Wolf, PhD

- après IV cocaïne ou methylphenidate
- Concentrations au niveau du striatum
- Dissociation entre effet « high » qui diminue rapidement et la clairance lente du MP



EFFET ADDICTOGÈNE : ÉTUDE CHEZ LE PRIMATE

Neuropsychopharmacology (2012) 37, 2555–2565

© 2012 American College of Neuropsychopharmacology. All rights reserved 0893-133X/12

www.neuropsychopharmacology.org

Chronic Treatment with Extended Release Methylphenidate Does Not Alter Dopamine Systems or Increase Vulnerability for Cocaine Self-Administration: A Study in Nonhuman Primates

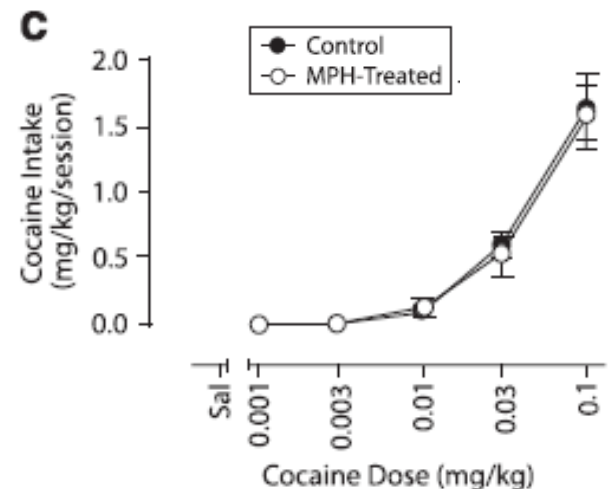
Kathryn E Gill¹, Peter J Pierre^{1,4}, James Daunais¹, Allyson J Bennett^{1,5}, Susan Martelle¹, H Donald Gage², James M Swanson³, Michael A Nader^{1,2} and Linda J Porrino^{*,1,2}

¹Department of Physiology and Pharmacology, Wake Forest School of Medicine, Winston Salem, NC, USA; ²Department of Radiological Sciences, Wake Forest School of Medicine, Winston Salem, NC, USA; ³Child Development Center, Department of Pediatrics, University of California, Irvine, Irvine, CA, USA

N = 60 singes rhésus mâles

Phase 1 : MP vs pudding pendant 12 mois

Phase 2 : auto-administration de cocaïne



CONVULSIONS ET ÉPILEPSIE

○ Association TDAH et épilepsie : 30 %



Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: A Brazilian sample study and literature review

Julio A.S. Koneski ^{a,*}, Erasmo B. Casella ^b, Fábio Agertt ^c, Maria Gabriela Ferreira ^d

^a Faculty of Medicine of the University of Joinville (Univille), Clínica Neurológica, Joinville, SC, Brazil

^b Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^c Faculty of Medicine, University of Joinville (Univille), Clínica Neurológica, Joinville, SC, Brazil

^d University of Joinville (Univille), Joinville, SC, Brazil

N= 24 patients de 7 à 16 ans
MP > 6 mois : 0,4 à 0,86 mg/kg/j
Au moins deux crises dans les 6 derniers mois
10 forme inattentive
9 forme mixte
5 forme hyperactive impulsive

Aggravation chez 2 patients
Amélioration chez 22 patients
Moins de crise : 7
Pas de crise : 5
Amélioration symptômes TDAH : 17 (70 %)

CONSEILS POUR LE PRATICIEN

- Alléger les polythérapies antiépileptiques
- Interactions médicamenteuses : quelques cas d'augmentation des taux de phénytoïne/primidone/ phénobarbital décrits
- Choisir un AE avec moins d'effets cognitifs et comportementaux
- Pas d'indication à un électroencéphalogramme systématique avant d'introduire MP



IDÉES ET COMPORTEMENTS SUICIDAIRES

- Rares, rôle des comorbidités (dépression, troubles des conduites...)
- A rechercher à l'interrogatoire
- Prévenir les parents
- Évaluation pédopsychiatrique
- Réduire la posologie voire arrêter



SYMPTÔMES PSYCHOTIQUES

ARTICLE

Hallucinations and Other Psychotic Symptoms Associated With the Use of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Drugs in Children

Andrew D. Mosholder, MD, MPH^a, Kate Gelperin, MD, MPH^a, Tarek A. Hammad, MD, PhD, MSc, MS^a, Kathleen Phelan, RPh^a, Rosemary Johann-Liang, MD^b

- Rares : 1,48 % vs 0 % placebo (11/736)
- MP voie orale : 0
- Diminuer ou arrêter le traitement
- Revoir le diagnostic ? neuroleptique ?
- Sinon : autre classe médicamenteuse ?
- Raisonnement bénéfice – risque +++

TABLE 1 Summary of Pediatric ADHD Clinical Trials and Psychiatric Adverse Events

Drug	No. of Trials	Treatment	Exposure in Trials, Person-Years	Psychosis/Mania Events, <i>n</i>
Ritalin LA	3	Placebo	8.6	0
		Drug	9.9	0
Modafinil	5	Placebo	32.5	0
		Drug	75.1	2
MTS	8	Placebo	23.8	0
		Drug	30.3	4
Metadate CD	4	Placebo	19.4	0
		Drug	19.1	0
Dextromethylphenidate	7	Placebo	48.5	0
		Drug	49.7	1
Concerta	4	Placebo	10.2	0
		Drug	12.5	0
Adderall XR	4	Placebo	21.0	0
		Drug	59.0	0
Atomoxetine	14	Placebo	256.0	0
		Drug	487.5	4

MTS indicates methylphenidate transdermal system.

Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis

Samuele Cortese, Nicoletta Adamo, Cinzia Del Giovane, Christina Mohr-Jensen, Adrian J Hayes, Sara Carucci, Lauren Z Atkinson, Luca Tessari, Tobias Banaschewski, David Coghill, Chris Hollis, Emily Simonoff, Alessandro Zuddas, Corrado Barbui, Marianna Purgato, Hans-Christoph Steinhausen, Farhad Shokraneh, Jun Xia, Andrea Cipriani

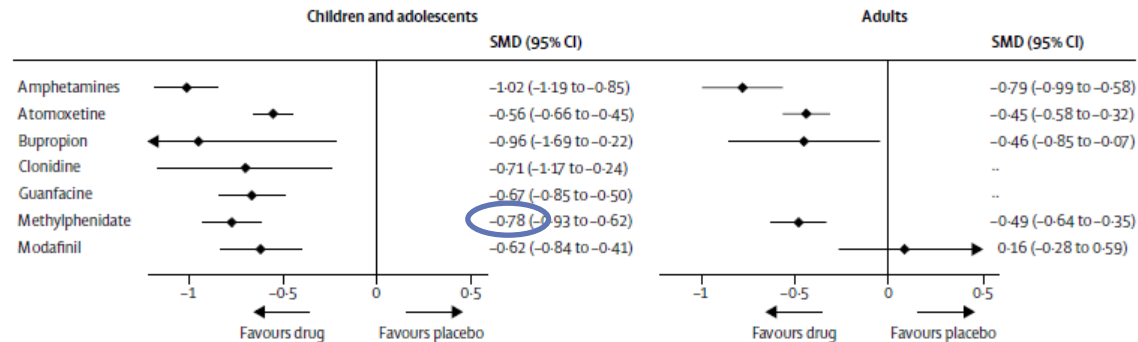
www.thelancet.com/psychiatry Published online August 7, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)

133 études (81 enfant, 51 adultes, 1 les deux)
Évaluation à 12 semaines de traitement
N efficacité = 10068 enfants, 8131 adultes
N tolérance = 11018 enfants, 5362 adultes

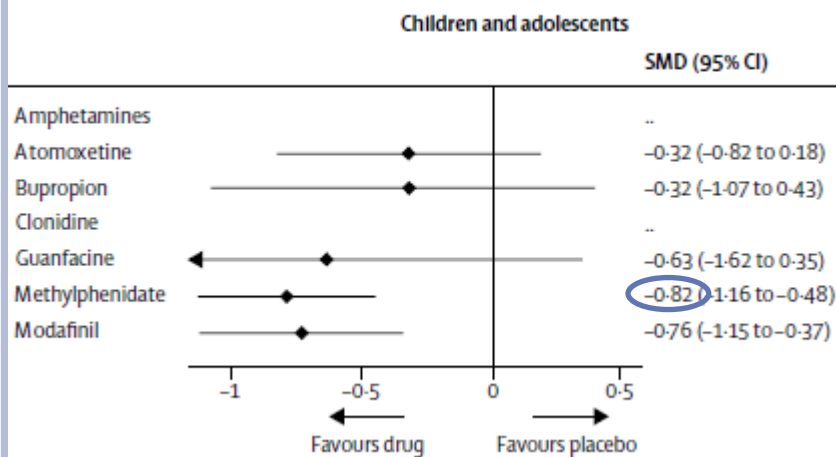


RÉSULTATS

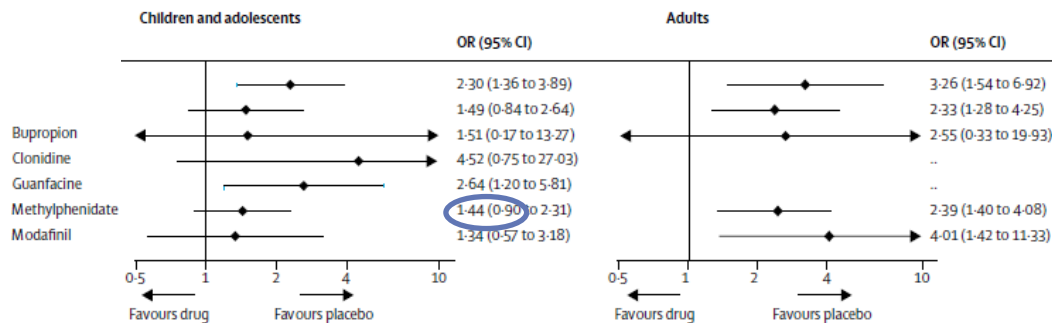
A Mean change in ADHD symptoms—rated by clinicians



B Mean change in ADHD symptoms—rated by teachers



to adverse events



COMPROMIS EFFICACITÉ TOLÉRANCE

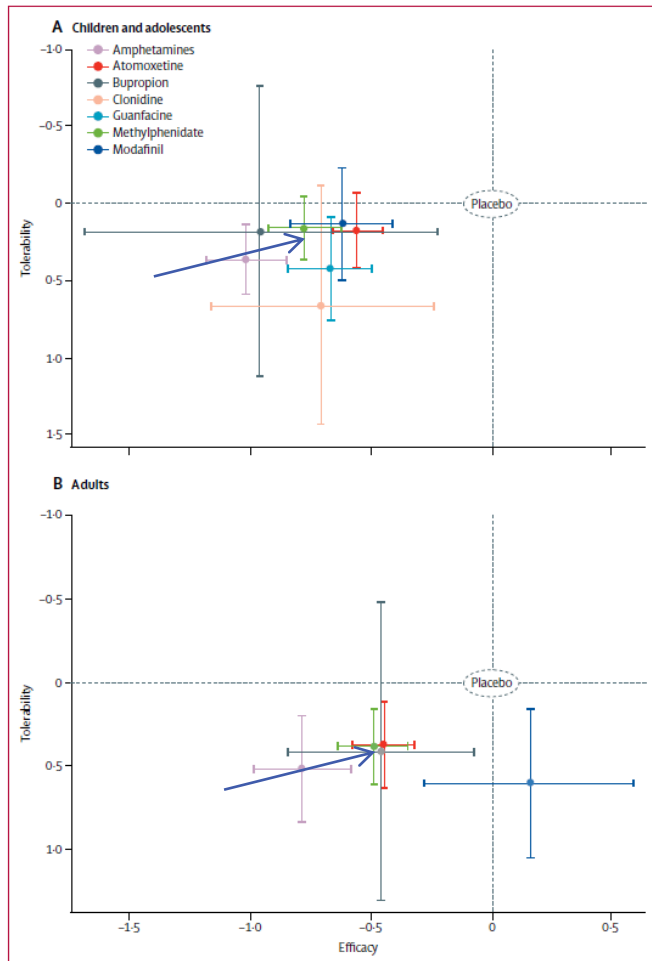


Figure 4: Two-dimensional graphs of efficacy versus tolerability in studies in children and adolescents and adults. Effect sizes for individual drugs are represented by coloured nodes, with bars representing corresponding 95% CIs.

Recommandent le
methylphenidate en
première ligne chez
l'enfant et l'adolescent

CONCLUSION

- Le TDAH est un trouble du neurodéveloppement multifactoriel (génétique et environnement, épigénétique) avec une grande hétérogénéité clinique
- Conséquences chez l'enfant : famille, école
- Conséquences chez l'ado : famille, école, addictions, comportements antisociaux
- Conséquences chez l'adulte: retentissement familial et professionnel, addictions, dépression, suicide, criminalité, AVP... et coût pour la société +++
- L'innocuité et l'efficacité du traitement médicamenteux par methylphenidate sont établies dans une prise en pluridisciplinaire



PERSPECTIVES

- Des évolutions concernant le TDAH de l'enfant et sa prise en charge au regard de l'évolution des connaissances et de l'evidence based medicine (et rôle des associations)
- Mais :
 - relais suivi ado/adulte ?
 - parents TDAH ?
 - avec des enjeux de santé publique majeurs +++
- Réseaux / Filières : neuropédiatrie/pédopsychiatrie, psychiatrie / neurologie, mais aussi addictologie / médecine pénitentiaire



Merci pour votre attention !

