

TDAH et psychose

Lecompte D, Mertens C, De Hert M, Vandendriessche F, De Bleeker E, Hulselmans J, Janssen F, Peuskens J, Wampers M

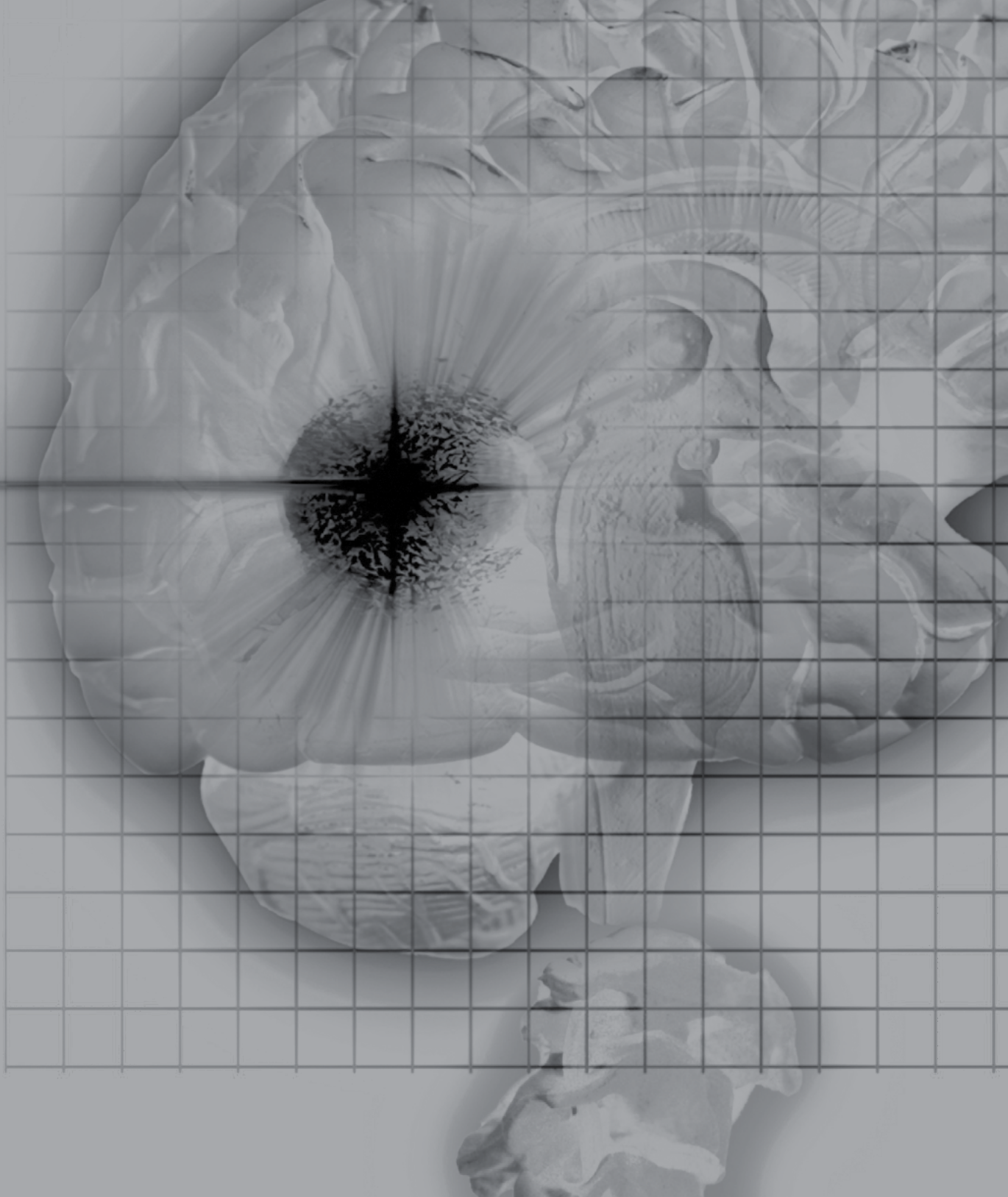
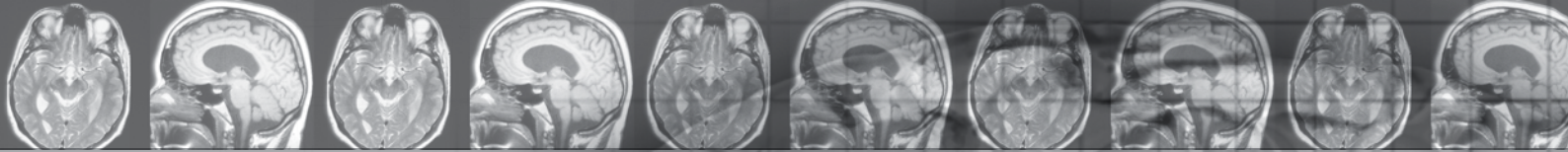


Table des matières

1. Introduction	4
2. Augmentation du nombre de TDAH diagnostiqués et traités	4
3. Lien entre TDAH et schizophrénie	5
4. Les stimulants jouent-ils un rôle dans le lien entre TDAH et psychose?	6
4.1. Effets des stimulants à court terme	6
4.1.1. Efficacité	6
4.1.2. Effets secondaires	6
4.2. Résultats à long terme	7
4.2.1. Efficacité	7
4.2.2. Effets secondaires	8
4.3. Traitement du TDAH chez l'adulte	8
5. Sensibilisation	9
6. Combiner antipsychotiques et stimulants?	9
7. Conclusion	9

1. Introduction

Le TDAH est un trouble qui se caractérise par 3 symptômes principaux: l'hyperactivité (désorganisation et niveau d'activité excessif), des troubles de l'attention (problèmes de concentration) et un comportement impulsif. Ces symptômes ont un impact tant sur les performances scolaires que non scolaires. Depuis peu, le TDAH chez l'adulte fait également l'objet d'une attention croissante, notamment en raison de la prévalence élevée, du taux de comorbidité important avec d'autres affections, de la persistance des symptômes et de l'impact négatif du TDAH sur le fonctionnement psychosocial de l'individu.

Les critères diagnostiques ont déjà été modifiés à diverses reprises. Le **tableau 1** reprend les cri-

tères diagnostiques selon le DSM-IV. Les critères de la CIM-10 pour le diagnostic du TDAH sont pratiquement identiques à ceux du DSM-IV.

Les mêmes critères sont utilisés pour diagnostiquer le TDAH chez l'adulte, bien que les symptômes du TDAH puissent également se manifester de manière très différente à l'âge adulte: agitation, dysphorie, difficulté à se détendre, problèmes de planification et d'organisation du travail et d'autres activités, oubli de rendez-vous, etc. (1). Dès lors, il existe un risque que le TDAH ne soit pas suffisamment diagnostiqué et traité chez les adultes.

Le TDAH est un trouble fréquent. Aux Etats-Unis par exemple, il toucherait 1 enfant sur 20 (2).

Sa prévalence varie en fonction des critères diagnostiques utilisés et de la population étudiée, comme l'indiquent les résultats de l'étude de Faraone *et al.* (3), par exemple. Ces auteurs ont regroupé des études sur la prévalence du TDAH menées aux quatre coins du monde. Les résultats de cette étude sont résumés dans le **tableau 2**.

Faraone *et al.* (3) concluent que la prévalence du TDAH est comparable dans différents pays et cultures, et que cette affection est fréquente dans le monde entier. Souvent toutefois, les études épidémiologiques n'emploient pas de critères cliniques, et la prévalence du TDAH est surestimée lorsque le critère de trouble du fonctionnement n'est pas pris en compte (4).

Dans la population générale, le TDAH touche trois à quatre fois plus les garçons que les filles (5). Le TDAH a longtemps été considéré comme une affection touchant uniquement les enfants, mais de nouvelles études ont démontré que le TDAH persiste souvent à l'âge adulte. Chez 10 à 60% des enfants, les symptômes du TDAH persisteraient jusqu'à l'adolescence, et parfois même jusqu'à l'âge adulte (6).

Sur la base d'une enquête internationale menée auprès de plus de 11.000 adultes, la prévalence moyenne du TDAH a été estimée à 3,4%. Ce pourcentage s'est avéré plus élevé dans les pays à revenu élevé (p. ex. la France et les Etats-Unis) que dans les pays à bas revenu (p. ex. la Colombie, le Mexique) (7). Dans la *US National Comorbidity Survey Replication*, la prévalence du TDAH chez l'adulte a été évaluée à 4,4% (8). Selon les deux enquêtes, le TDAH serait plus fréquent chez l'homme que chez la femme. La prévalence réelle du TDAH chez l'adulte pourrait être supérieure à celles rapportées par Fayyad *et al.* (7) et Kessler *et al.* (8), dans la mesure où ces estimations dépendent de la capacité des individus interrogés à reconnaître et rapporter leurs symptômes.

La prévalence du TDAH est surestimée lorsque le critère de trouble du fonctionnement n'est pas pris en compte.

Si le TDAH n'est pas traité de manière adéquate, il peut avoir un impact considérable sur la vie de l'individu concerné. Ainsi, les personnes atteintes de TDAH se caractérisent plus souvent par un statut professionnel inférieur, de mauvaises relations sociales ainsi qu'un risque accru d'abus de substances.

2. Augmentation du nombre de TDAH diagnostiqués et traités

Le TDAH est un trouble fréquent qui est de plus en plus souvent diagnostiqué et traité depuis

Tableau 1: Critères du DSM-IV pour le diagnostic du TDAH.

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

A. Présence soit de (1), soit de (2):

- (1) six des symptômes suivants d'inattention (ou plus) ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est inadapté ou ne correspond pas au niveau de développement:

Inattention

- souvent, ne parvient pas à prêter attention aux détails, ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités;
- a souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux;
- semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement;
- souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (cela n'est pas dû à un comportement d'opposition, ni à une incapacité à comprendre les consignes);
- a souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités;
- souvent, évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (comme le travail scolaire ou les devoirs à la maison);
- perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (p. ex. jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres ou outils);
- souvent, se laisse facilement distraire par des stimuli externes;
- a des oublis fréquents dans la vie quotidienne.

- (2) six des symptômes suivants d'hyperactivité-impulsivité (ou plus) ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui est inadapté et ne correspond pas au niveau de développement:

Hyperactivité

- remue souvent les mains ou les pieds, ou se tortille sur son siège;
- se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis;
- souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'impatience motrice);
- a souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir;
- est souvent « sur la brèche » ou agit souvent comme s'il était « monté sur ressorts »;
- parle souvent trop.

Impulsivité

- laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée;
- a souvent du mal à attendre son tour;
- interrompt souvent les autres ou impose sa présence (p. ex., fait irruption dans les conversations ou dans les jeux).

B. Certains des symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou d'inattention ayant provoqué une gêne fonctionnelle étaient présents avant l'âge de sept ans.

C. Présence d'un certain degré de gêne fonctionnelle liée aux symptômes dans deux, ou plus de deux types d'environnement différents (p. ex. à l'école - ou au travail- et à la maison).

D. On doit mettre clairement en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel.

E. Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'un trouble envahissant du développement, d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (p. ex., trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif ou trouble de la personnalité).

Tableau 2: Prévalence du TDAH selon les critères du DSM (réf. [3]).

	Nombre d'études	Tranche d'âge	Prévalence
DSM-III			
E.-U.	4	9-11	9,1-12
Hors E.-U.	7	7-11	5,8-11,2
DSM-III-R			
E.-U.	6	8-12	7,1-12,8
Hors E.-U.	9	6-11	3,9-10,9
DSM-IV			
E.-U.	4	8-10	11,4-16,1
Hors E.-U.	9	7,5-11	19-19,8 (études avec prévalence élevée) 2,4-7,5 (études avec faible prévalence)

quelques années. Dès lors, l'utilisation de psychostimulants pour le traitement du TDAH a fortement augmenté dans le monde entier au cours des deux décennies précédentes (9-11).

Salmelainen *et al.* (12) ont ainsi constaté que l'incidence des enfants qui ont entamé un traitement par stimulants était 4,8 fois plus élevée en 2000 qu'en 1990 en Nouvelle-Galles du Sud, en Australie. Aux Etats-Unis, le nombre d'enfants traités par stimulants aurait été multiplié par 3,8 entre 1987 et 1997 (13).

Aux Pays-Bas et en Belgique aussi, on note une nette progression du diagnostic et du traitement du TDAH. Ainsi, une récente étude de Van den Ban *et al.* (14) menée aux Pays-Bas révèle que l'incidence de l'utilisation de médicaments pour le traitement du TDAH y était 6,5 fois plus élevée en 2006 qu'en 2001. En 2001, l'incidence était encore de 47,5/100.000 habitants (intervalle de confiance à 95%: 45,5-49,5), tandis qu'elle atteignait 309,6/100.000 habitants en 2006 (intervalle de confiance à 95%: 306,1-313,2).

Il ressort de chiffres récemment publiés par l'INAMI que le nombre de personnes prenant de la Rilatine® en Belgique est passé de 16.000 à 20.000 entre 2005 et 2007, ce qui représente une augmentation des coûts de 1,3 à 3 millions d'euros. La prescription de méthylphénidate pour un usage ambulatoire glisse du psychiatre vers les médecins généralistes (prestataires de soins de première ligne). En Belgique, le nombre de prescriptions ambulatoires de méthylphénidate rédigées par des médecins généralistes dans le cadre du diagnostic de la spécification F90 selon la CIM-10 («troubles hyperkinétiques») est passé de 42% en 2007 à 66% en 2009.

En Belgique, il existe des disparités régionales importantes au niveau de l'utilisation de stimulants pour le traitement du TDAH. Ainsi, en 2006, 1,9% des jeunes flamands prenaient de la Rilatine®, tandis que ce pourcentage était nettement inférieur à Bruxelles et en Wallonie au même moment, s'élevant à 0,5% seulement. De plus, en Flandre et en Wallonie, l'utilisation de

Rilatine® diffère également selon les provinces. En Flandre, la Flandre occidentale fait office de leader en la matière, avec 3,1%. Dans le Brabant flamand, ce pourcentage n'est que de 1,3%. En Wallonie, c'est le Brabant wallon qui enregistre le pourcentage le plus élevé (0,8%), tandis que les provinces de Liège et du Luxembourg connaissent le pourcentage le plus bas (0,4%).

Le diagnostic plus fréquent du TDAH et la hausse de l'utilisation de stimulants y afférente peuvent s'expliquer de différentes manières (15). Ainsi, il est possible qu'une prise de conscience accrue des symptômes et des conséquences du TDAH dans la société conduise au diagnostic et au traitement plus fréquents du TDAH. Une meilleure connaissance de l'efficacité des différentes possibilités de traitement disponibles peut également inciter les médecins à diagnostiquer davantage le TDAH. La prise de conscience croissante de l'efficacité des stimulants dans le cadre du traitement du TDAH chez les enfants et les adultes pourrait aussi contribuer à un prolongement du traitement par stimulants sur de plus longues périodes. A l'instar d'autres diagnostics, celui du TDAH nécessite une évaluation qualitative de la mesure dans laquelle les divers critères diffèrent du niveau que l'on serait normalement en droit d'attendre chez des enfants du même âge. Il est possible que l'idée que l'on se fait d'un comportement «normal» ait évolué au fil des ans, ce qui pourrait expliquer que le diagnostic de TDAH soit davantage posé aujourd'hui. Enfin, il est possible aussi que la prévalence du TDAH ait effectivement augmenté. Il est difficile de déterminer si, et dans quelle mesure, la présence de substances toxiques dans l'environnement pourrait jouer un rôle dans ce cadre (15).

3. Lien entre TDAH et schizophrénie

Un certain nombre d'observations renvoient à l'existence potentielle d'un lien entre le TDAH et la psychose.

En effet, le déficit de l'attention est l'un des symptômes principaux du TDAH, mais aussi de la schizophrénie. En outre, on constate que les

personnes qui développent une schizophrénie présentaient souvent des symptômes du TDAH dans leur enfance (16-18). Enfin, le TDAH est souvent diagnostiqué chez des enfants présentant un risque accru de développer une schizophrénie plus tard (19). Ainsi, dans l'étude de Keshavan *et al.* (20), un TDAH a été diagnostiqué chez 31% des individus présentant un risque de développer une schizophrénie en vieillissant. Contrairement aux sujets à risque sans TDAH, les sujets à risque avec TDAH ont obtenu des résultats significativement plus élevés que les témoins en bonne santé sur les échelles mesurant la tendance à la psychose (*Magical ideation scale, perceptual aberration scale*) (20). Dans le cadre de l'étude d'Öner en Munir (21), des sujets à risque avec ou sans TDAH ont été comparés à des témoins appariés au moyen de divers tests neuropsychologiques. En tant que groupe, les sujets à risque ont obtenu des résultats nettement inférieurs à ceux des témoins. Au sein du groupe des sujets à risque, les personnes présentant un TDAH sont celles qui ont enregistré les plus mauvaises performances.

Chez les patients schizophrènes, le fait d'avoir ou non des antécédents de TDAH semble en outre pouvoir influencer l'évolution de la maladie. Dans leur étude, Elma *et al.* (22) ont comparé 37 patients schizophrènes chez qui un TDAH avait été diagnostiqué durant leur enfance avec 40 patients schizophrènes sans antécédents de TDAH. Les patients schizophrènes ayant des antécédents de TDAH avaient été en proie à davantage de troubles du développement durant l'enfance, présentaient une évolution plus insidieuse de la maladie, ne répondaient pas bien aux neuroleptiques et affichaient des résultats moins favorables que les patients schizophrènes sans TDAH. Toutefois, l'observation selon laquelle des antécédents de TDAH chez les patients schizophrènes ou des sujets à risque vont de paire avec de moins bons résultats aux tests neurologiques, cognitifs et cliniques et de développement ne se retrouve pas dans l'étude de Karatekin *et al.* (23). Dans une population de patients atteints de schizophrénie «à début pré-

coce», ces auteurs n'ont observé aucune différence entre les patients avec ou sans antécédents de TDAH, ni sur le plan de la symptomatologie (mesurée par le biais de la SAPS et de la SANS), ni sur le plan du comportement. Ces résultats ne permettent donc pas de confirmer l'hypothèse selon laquelle les patients schizophrènes avec TDAH constitueraient un groupe distinct plus sévère au sein de la population schizophrène.

Les recherches sur la relation entre les symptômes du TDAH et l'apparition et l'évolution d'une psychose schizophrénique livrent donc des résultats incohérents. Ceci s'explique vraisemblablement par des facteurs méthodologiques. Quoi qu'il en soit, les recherches actuelles en la matière sont limitées, moins solides d'un point de vue méthodologique et fondées sur des échantillons relativement restreints. Il est donc recommandé de procéder de manière plus systématique.

Diverses études révèlent qu'une majorité des patients psychotiques présentent également des symptômes de TDAH (16,18, 23-26). Des antécédents d'utilisation de stimulants sont fréquemment rapportés chez les patients schizophrènes, ce qui concorde avec le pourcentage élevé de patients schizophrènes présentant des symptômes de TDAH (26). Ainsi, 59% des patients psychotiques observés dans le cadre de l'étude de Karatekin *et al.* (23) s'étaient vus prescrire des psychostimulants par le passé.

4. Les stimulants jouent-ils un rôle dans le lien entre TDAH et psychose?

Depuis une cinquantaine d'années, les stimulants sont considérés comme le traitement le plus efficace pour les enfants atteints de TDAH (27). L'action des stimulants au niveau des récepteurs de la dopamine est à la base de l'hypothèse de la dopamine dans la psychose. Selon cette hypothèse, les symptômes psychotiques sont la conséquence d'un surplus de dopamine dans le cerveau. L'observation selon laquelle les psychostimulants peuvent entraîner la libération de dopamine, et donc conduire à une psychose *de novo* ou à une aggravation des symptômes psychotiques chez des patients en rémission partielle (28,29), constitue la preuve du rôle joué par la dopamine dans l'apparition de psychoses. Ainsi, tant le méthylphénidate que la cocaïne se lient très fortement aux transporteurs de la dopamine, faisant augmenter sensiblement la concentration de dopamine dans la fente synaptique (30).

Il a été observé qu'une minorité d'usagers chroniques d'amphétamines pouvaient développer ce que l'on appelle une «psychose amphétaminique», se caractérisant par des symptômes tels que la paranoïa, des hallucinations, etc. Ce qui démontre que l'utilisation de stimulants peut conduire à une psychose. Dans une récente

revue Cochrane (31) sur le traitement de la psychose amphétaminique, seul 1 essai clinique randomisé a été trouvé (32). Dans l'étude de Leelahanaj (32), l'efficacité de l'olanzapine et celle de l'halopéridol contre les symptômes de la psychose amphétaminique ont été comparées. Les deux antipsychotiques se sont révélés efficaces pour le traitement des symptômes psychotiques. Toutefois, l'olanzapine s'est avérée plus sûre sur le plan des effets secondaires extrapyramidaux.

Dès lors, l'effet des stimulants sur la concentration de dopamine, combiné à la forte augmentation de l'utilisation de stimulants au cours des deux dernières décennies, pose la question de l'efficacité et de la sécurité de l'utilisation de stimulants pour le traitement du TDAH à court et à long terme.

4.1. Effets des stimulants à court terme

4.1.1. Efficacité

De nombreuses études se sont penchées sur l'efficacité d'un traitement par stimulants pour atténuer les symptômes du TDAH. L'une des principales études réalisées à ce sujet est l'étude MTA (27), dans le cadre de laquelle 579 patients ont été suivis pendant 14 mois. Les patients ont été randomisés entre les 4 groupes suivants: stimulants seuls, accompagnement comportemental intensif, stimulants combinés à un accompagnement comportemental intensif ou renvoi vers le pédiatre, où le traitement était aussi généralement composé de stimulants. Dans les quatre groupes, une amélioration des symptômes du TDAH a été notée, mais celle-ci s'est révélée nettement plus marquée dans les groupes ayant reçu des médicaments, en combinaison ou non avec un accompagnement comportemental. Charach *et al.* (33) ont également constaté que les stimulants étaient efficaces dans le cadre du traitement des symptômes du TDAH sur une période de traitement allant jusqu'à 5 ans.

Une grande partie des patients psychotiques présentent également des symptômes de TDAH.

Schachter *et al.* (34) ont réalisé une méta-analyse de 62 essais randomisés, contrôlés contre placebo, portant sur l'usage de méthylphénidate à courte action chez les enfants et les jeunes de moins de 18 ans. La durée moyenne des essais était de trois semaines, le plus long ayant duré 28 semaines. Le méthylphénidate a eu un effet significatif sur le critère d'évaluation principal (index d'hyperactivité), aussi bien selon l'évaluation des parents (ampleur de l'effet = 0,54; intervalle de confiance à 95%: 0,40-0,67) que selon celle des enseignants (ampleur de l'effet = 0,78; intervalle de confiance à 95%: 0,64-0,91). Les auteurs

pointent toutefois du doigt la présence de fortes indications de biais de publication et le caractère peu solide des résultats obtenus.

4.1.2. Effets secondaires

Les effets secondaires des psychostimulants sont généralement décrits comme légers et transitoires. Ils surviennent principalement au début du traitement et sont fonction de la dose prescrite. Parmi les effets indésirables fréquemment rapportés, figurent notamment maux de tête, insomnies et diminution de l'appétit. Dans l'étude MTA susmentionnée (27), 11,4% des participants sous psychostimulants ont rapporté des effets secondaires modérés et 2,9% des effets secondaires sévères. L'étude de Gillberg *et al.* (35) a permis de constater que les sujets traités par amphétamine présentaient davantage d'effets secondaires que les sujets du groupe placebo. Les effets secondaires les plus rapportés lors du traitement par amphétamine dans cette étude étaient les suivants: diminution de l'appétit (55%), maux de tête (25%), anxiété/nervosité et difficultés à s'endormir (35%).

Au sujet du lien entre l'usage de psychostimulants et l'apparition d'une psychose, il semble pertinent de mentionner que la FDA (36) met en garde contre le fait que les psychostimulants peuvent causer hallucinations, délires et manie chez les enfants atteints de TDAH.

Mosholder *et al.* (37) ont tenté de déterminer dans quelle mesure les psychostimulants peuvent entraîner des effets secondaires psychiatriques et à quelle fréquence. A cet effet, les résultats d'essais cliniques relatifs à la prévention de la psychose ou de la manie lors du traitement par psychostimulants ont été demandés aux fabricants de médicaments utilisés pour le traitement du TDAH (Rilatine LA®, modafinil, MTS, Metadate CD®, dextrométhylphénidate, Concerta®, Aderall XR®, atomoxétine). Au total, les données de 49 essais cliniques contrôlés et randomisés ont été analysées. Dans le groupe des patients traités pour un TDAH (n = 5.717, total de tous les essais), 11 patients présentaient des symptômes de manie ou de psychose sur un total de 743 années-personnes. Une psychose ou manie a donc été observée chez 0,19% des patients traités pour un TDAH. Dans le groupe placebo (n = 3.990, total de tous les essais), aucun cas de psychose ou de manie n'a été décelé sur 420 années-personnes. Mosholder *et al.* (37) ajoutent que, lors de la phase post-marketing, 865 cas uniques de signes et/ou symptômes de psychose ou manie ont été rapportés, pour la plupart chez des enfants de 10 ans ou moins. Dans tous ces cas, l'apparition de ces signes et/ou symptômes a coïncidé avec le début de l'utilisation du médicament. Selon le produit, ces symptômes ont disparu dans 25 à 59% des cas après l'arrêt du médicament en question (*dechallenge positif*). La réapparition des symptômes faisant suite à la reprise du médicament après un arrêt du traite-

ment (*rechallenge positif*) est souvent considérée comme un signe de lien causal et a été rapportée pour chacun des produits étudiés (Aderall®, Aderall XR®, Concerta®, Metadate®, Rilatine®, Strattera®). Aucun facteur de risque permettant de prédire l'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques n'a été identifié.

Ces résultats indiquent que l'usage de psychostimulants chez des individus sans facteurs de risque connus peut favoriser l'apparition de symptômes de psychose ou de manie en cas d'administration de doses normales fréquemment prescrites dans le cadre du traitement du TDAH. Les essais cliniques ne permettent pas de prédire correctement l'incidence des effets indésirables en raison de la manière dont les patients sont sélectionnés. Dès lors, il se pourrait que l'incidence des symptômes de psychose ou de manie soit plus élevée dans la population générale. Ainsi, Cherland et Fitzpatrick (38) ont rapporté que 6 des 98 enfants atteints de TDAH traités par stimulants entre 1989 et 1995 ont développé des symptômes psychotiques pendant leur traitement. Shihib et Chalhoub (39) décrivent 4 cas de psychose induite par les stimulants dans un groupe de 20 enfants ayant pris des stimulants pendant deux ans dans le cadre de leur traitement contre le TDAH. Des symptômes de manie peuvent également se manifester en cas d'utilisation d'atomoxétine, qui n'est pourtant pas un stimulant, comme l'indique une série d'études de cas réalisées par Henderson et Hartman (40). Ces auteurs rapportent que 10 des 153 patients ayant suivi un traitement ambulatoire à base d'atomoxétine ont développé une manie prononcée.

Dans ces études, l'incidence des symptômes psychotiques ou maniaques est nettement supérieure à celle constatée lors des essais cliniques, même si la fréquence rapportée peut fortement varier d'une étude à l'autre. La faible incidence rapportée lors des essais cliniques constitue cependant la base de la conclusion tirée dans une récente revue (18), selon laquelle la «toxicose» survient chez 0,25% environ des enfants traités par stimulants, ce qui correspond à 1 enfant sur 400.

Il est possible que ces effets indésirables se manifestent principalement chez les enfants ayant déjà une prédisposition à la psychose (ou à des troubles affectifs) (41). Chez les adolescents présentant un trouble bipolaire, les psychostimulants aggravent les symptômes et l'usage de psychostimulants est associé à une apparition plus précoce de la maladie (42). La prise antérieure de stimulants chez des patients psychotiques est également associée à une apparition plus précoce de la maladie (23).

Une revue systématique de Curran *et al.* (43) révèle que chez 50% à 70% des patients schizophrènes présentant des symptômes psychotiques aigus, une seule dose de stimulants entraîne une brève aggravation de ces symptômes. Chez les

patients schizophrènes sans symptômes psychotiques aigus, la prise de stimulants a également influencé la symptomatologie, mais de manière moins fréquente (dans 30% des cas). Ces effets n'étaient pas influencés par l'utilisation d'anti-psychotiques.

Les personnes atteintes de TDAH se caractérisent souvent par un statut professionnel inférieur, de mauvaises relations sociales ainsi qu'un risque accru d'abus de substances.

4.2. Résultats à long terme

Au cours des deux dernières décennies, l'utilisation de psychostimulants a connu une nette augmentation et de nombreux enfants ayant suivi un traitement à base de stimulants pendant plusieurs années atteignent aujourd'hui l'âge adulte. Parfois, les non-pédopsychiatres sont peu familiarisés au TDAH et à l'utilisation de stimulants lorsqu'ils se trouvent confrontés à de jeunes adultes qui suivent un traitement contre le TDAH et atteignent l'âge auquel la schizophrénie et les troubles bipolaires peuvent survenir et auquel une grossesse devient possible, ce qui peut soulever des questions quant aux risques psychiques et physiques de l'utilisation de stimulants pendant une période prolongée.

Les effets des stimulants sur des enfants pouvant présenter un risque accru de manie, de dépression ou de psychose constituent un autre sujet de préoccupation. Souvent, ces troubles ne sont diagnostiqués clairement qu'à l'adolescence, mais durant les années qui précèdent l'adolescence, des symptômes tels qu'un déficit de l'attention, l'impulsivité ou l'hyperactivité peuvent conduire à un diagnostic de TDAH, et donc à un traitement par stimulants. Toutefois, on ne sait encore rien sur les conséquences d'une utilisation chronique de stimulants sur l'apparition et l'évolution de troubles psychotiques et thymiques.

Castellanos *et al.* (44) ont réalisé une étude IRM sur 152 enfants et adolescents présentant un TDAH et 139 témoins appariés. 49 des patients TDAH n'avaient jamais été traités par stimulants. Les sujets ont passé jusqu'à 4 scanners sur une période de 10 ans. Il a été constaté que les patients avec TDAH présentaient un volume cérébral et cérébelleux inférieur à celui des témoins en bonne santé. Ces différences ont persisté au fil du temps, mais ont évolué de la même manière dans les deux groupes. Ni le volume cérébral initial ni le développement du cerveau n'ont été

influencés par la prise de médicaments. D'autre part, Andersen (45) et Andersen et Navalta (46) affirment, sur la base de modèles animaux, que l'exposition à des psychostimulants avant la puberté influence le développement du cerveau, et ce en fonction de la période d'administration (enfance ou adolescence), du sexe et d'autres facteurs. Ils décrivent des études précliniques qui suggèrent que l'exposition à des stimulants peut avoir des effets prolongés chez les jeunes, mais soulignent que la pertinence de ces observations pour l'Homme doit encore être étudiée plus en profondeur.

4.2.1. Efficacité

Malgré l'utilisation fréquente de stimulants, la recherche sur les effets à long terme est encore assez limitée. Le mode opératoire idéal pour étudier les effets des stimulants à long terme serait une étude randomisée en double aveugle, dans laquelle les enfants seraient traités soit par stimulants, soit par placebo, une fois le diagnostic de TDAH posé. Ce traitement devrait alors être poursuivi jusqu'à l'arrêt des médicaments, lorsque les enfants quittent l'école. Les études comparant un groupe placebo à un groupe sous traitement actif doivent toutefois faire face à un nombre important d'abandons, surtout dans le groupe placebo. En outre, le nombre d'abandons augmente fortement à mesure que l'étude se prolonge. Dans une étude de Gillberg *et al.* (35), qui s'est étalée sur 12 mois, le taux d'abandon s'est élevé à 71% dans le groupe placebo, contre 29% dans le groupe sous amphétamine. Lors d'une étude plus courte, s'étalant sur trois semaines, le taux d'abandon s'est élevé à 18% dans le groupe placebo, contre 10% dans le groupe sous traitement (47).

Dès lors, les informations disponibles sur les effets des psychostimulants à long terme proviennent principalement d'études naturalistes. Il existe un certain nombre d'études de suivi prospectives dans lesquelles des enfants chez qui un TDAH suivent ou non un traitement par stimulants durant leur enfance et sont ensuite suivis et évalués de manière prospective pendant leur adolescence et à l'âge adulte. Ces études comportent toutefois un certain nombre de limites dont il convient de tenir compte. Le traitement par stimulants ou non n'étant pas décidé de manière aléatoire, il est possible que les enfants ayant été traités par stimulants forment un groupe présentant plus de restrictions et de symptômes que les enfants n'ayant pas suivi de traitement, ce qui peut être à l'origine de biais dans l'évaluation du résultat à long terme. En outre, tant la durée de la période durant laquelle les stimulants sont administrés que la dose administrée peuvent varier de manière substantielle. Et la plupart du temps, l'optimalité de la dose administrée n'est pas vérifiée, l'observance thérapeutique n'est pas contrôlée, etc. Tout ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats.

Dans la plupart des études consacrées l'impact de l'utilisation de stimulants durant l'enfance sur l'évolution pendant l'adolescence et à l'âge adulte, aucun effet n'a été observé. D'une manière ou d'une autre, il semble que les effets positifs initiaux souvent avancés n'évoluent pas vers un résultat positif à long terme. Ainsi, Riddle en Rapoport (48) n'ont noté aucune différence dans les performances scolaires de garçons hyperactifs ayant été traités ou non par stimulants pendant une période de 2 ans. Ackerman *et al.* (49) n'ont pas davantage constaté d'impact significatif à long terme de l'utilisation de stimulants sur les performances scolaires. Blouin *et al.* (50) ont comparé deux groupes d'adolescents hyperactifs. Un groupe avait été traité par stimulants durant l'enfance (pendant une période pouvant aller d'un mois à 7 ans); l'autre groupe n'avait pas pris de stimulants durant l'enfance, mais avait été apparié selon l'âge et le Q.I. Les auteurs n'ont observé aucune différence entre les deux groupes en termes de capacités intellectuelles, de performances scolaires et de comportement.

Des résultats plus positifs ont notamment été rapportés par Loney *et al.* (51). Ces chercheurs ont tenté de déterminer, en observant un groupe de 124 garçons hyperactifs, si la réponse aux stimulants durant l'enfance avait une quelconque valeur prédictive pour l'évolution à l'adolescence. Une bonne réponse aux médicaments durant l'enfance a été associée à un impact moins négatif, à une prise de substances moins importante et à un meilleur score pour les parties libre et compter du test *Wide Range Achievement*. Dans une étude de suivi, Paternite *et al.* (52) ont examiné l'évolution de cet échantillon à l'âge adulte. Pour 63% des sujets observés, le traitement par stimulants suivi pendant l'enfance n'a eu aucun impact sur l'évolution à l'âge adulte mais, pour 34%, un impact a bien été observé. Des doses plus élevées ont pu être associées à moins de tentatives de suicide, moins d'alcoolisme et un meilleur fonctionnement social. Par ailleurs, une utilisation de stimulants sur une plus longue durée était associée à moins de caractéristiques schizotypiques. Hechtman *et al.* (53) ont constaté que les personnes souffrant de TDAH traitées par stimulants pendant leur enfance ne se distinguaient pas des personnes non traitées dans certains domaines, mais évoluaient de manière nettement plus positive que celles-ci dans d'autres domaines (nombre d'accidents de voiture, regard plus positif sur leur enfance, aptitudes sociales plus développées et meilleure estime d'eux-mêmes, moins de comportements délinquants). Cependant, les patients traités se sont aussi montrés nettement moins performants que les témoins appariés dans de nombreux domaines (école, travail, troubles de la personnalité).

La plupart du temps, les études comparant l'évolution à l'adolescence ou au début de l'âge

adulte de témoins avec celle d'enfants souffrant de TDAH ayant été traités par stimulants durant leur enfance aboutissent effectivement à la constatation suivante: les enfants avec un TDAH continuent à enregistrer de moins bonnes performances que les témoins pendant l'adolescence et à l'âge adulte sur le plan de la symptomatologie, de l'abus de substances, du niveau d'éducation et de la situation professionnelle, des troubles psychiatriques, du comportement antisocial, etc. (54-58). Ces études démontrent donc que, malgré l'utilisation de stimulants, les enfants souffrant de TDAH évoluent de manière moins favorable que les témoins une fois adolescents ou jeunes adultes. Cette différence entre les témoins et les patients TDAH pourrait toutefois être encore plus grande si ces derniers ne suivaient pas un traitement par stimulants.

Une exposition prolongée à des psychostimulants entraînerait une sensibilisation.

4.2.2. Effets secondaires

Safer *et al.* (59) ont démontré que les stimulants peuvent freiner la croissance des enfants. Ce retard de croissance serait toutefois limité et temporaire, et surviendrait principalement au début du traitement. Il n'y aurait aucun impact prolongé sur le long terme. Aucune étude n'a cependant été réalisée sur la croissance des patients traités par stimulants de l'enfance à l'âge adulte.

Autre inquiétude relative à l'utilisation de stimulants: le potentiel de ces derniers à entraîner l'abus de substances et la dépendance. Les résultats des études portant sur l'influence de la prise de stimulants durant l'enfance sur le risque d'abus de substances par la suite ne sont pas toujours univoques. Certaines études concluent que les enfants traités par stimulants présentent un risque inférieur d'abus de substances (60, 61), tandis que d'autres études aboutissent à la conclusion que la prise de stimulants durant l'enfance n'exerce pas d'impact sur le développement ou non d'abus de substances (53, 57, 62). Enfin, une étude conclut que l'utilisation de stimulants durant l'enfance augmente le risque d'abus de substances à l'âge adulte (63).

Une récente revue de la FDA (64) faisait état de 25 décès (dont 19 personnes de moins de 18 ans) et 54 cas de problèmes cardiaques sévères entre 1999 et 2003. Suite à cela, des inquiétudes sont nées quant à l'impact des stimulants sur le rythme cardiaque et la tension. Dans un certain nombre d'études et de revues (47, 65-68), un impact léger mais significatif a effectivement pu être observé en cas de prise de stimulants. Dans

le cadre d'un traitement par atomoxétine, des effets cardiovasculaires légers mais significatifs ont également été constatés (69). L'ampleur des effets rapportés n'est toutefois pas de nature à susciter l'inquiétude dans un contexte ambulatoire. En effet, une étude récente (70) a révélé que les incidents cardiovasculaires sont aussi fréquents chez les enfants souffrant de TDAH traités par stimulants que chez les témoins appariés. A l'heure actuelle, les effets d'un prolongement à long terme de cette hausse du rythme cardiaque et de la tension ne sont pas encore connus. Des incidents cardiovasculaires sévères ont été étudiés en détail et bon nombre d'entre eux se sont avérés être la conséquence de l'aggravation d'un problème cardiaque préexistant mais non connu (71). Les interactions des stimulants avec d'autres médicaments peuvent également jouer un rôle dans l'apparition d'incidents cardiovasculaires sévères. Cet élément jouera principalement un rôle éventuel chez l'adulte. Dans les directives, il est donc conseillé de contrôler régulièrement le rythme cardiaque et la tension artérielle des personnes traitées par stimulants, surtout s'il s'agit d'adultes ou d'enfants présentant un risque accru d'incidents cardiovasculaires.

De nombreuses études ont été réalisées au sujet du pronostic des enfants atteints de TDAH, essentiellement concernant les prestations scolaires, le fonctionnement social et l'estime de soi. L'état mental de ces patients à (au début de) l'âge adulte a été beaucoup moins étudié. Dalsgaard *et al.* (72) se sont penchés sur la nécessité d'une prise en charge psychiatrique à l'âge adulte d'un groupe de 209 enfants atteints de TDAH. Tous les enfants avaient été traités par stimulants. 22,6% de ces sujets ont dû être internés dans un hôpital psychiatrique une fois adulte. Un trouble de la personnalité antisociale a été diagnostiqué chez 4,8% des sujets, 3,8% ont développé une schizophrénie, 3,8% un trouble thymique, 7,2% ont eu des problèmes d'alcoolisme ou d'abus de substances et 8,7% ont développé un trouble de la personnalité.

4.3. Traitement du TDAH chez l'adulte

Le diagnostic et le traitement du TDAH chez l'adulte sont assez récents. Les chercheurs ont commencé à s'y intéresser car les enfants et adolescents chez qui un TDAH avait été diagnostiqué atteignent à présent l'âge adulte.

Les directives actuelles recommandent toutes d'opter pour la combinaison médicaments, psychoéducation et suivi prolongé pour le traitement du TDAH chez l'adulte (73). Selon les directives du NICE (74), le traitement de première ligne consiste en une pharmacothérapie. Il est conseillé de débiter par un traitement à base de méthylphénidate. Si ce traitement ne peut être administré ou s'avère inefficace, il est possible de passer à un traitement par atomoxétine ou dexamphétamine (74). Bien que l'incertitude règne quant à la possibilité d'extrapoler

purement et simplement les observations faites chez les enfants aux adultes, certaines études ont démontré que les effets des stimulants sur les enfants, les adolescents et les adultes sont comparables (75-79).

Etant donné les diverses obligations et responsabilités inhérentes à la vie adulte, les adultes atteints de TDAH rencontrent de nombreux autres problèmes que ceux auxquels les enfants souffrant du même trouble doivent faire face. Ces problèmes nécessitent des interventions psychosociales et psychothérapeutiques adaptées. Tant la psychoéducation que la thérapie comportementale cognitive ou encore l'aide à l'organisation des tâches quotidiennes seraient efficaces (80-82). Selon les directives du NICE, une intervention psychologique sans recours à des médicaments pourrait s'avérer efficace chez des adultes présentant des symptômes de TDAH modérés, mais cela n'a pas encore été suffisamment prouvé que pour pouvoir être recommandé.

5. Sensibilisation

Certains ont avancé l'hypothèse selon laquelle une exposition répétée à une faible dose de stimulants provoque un changement dans le système nerveux central (83), une sorte de sensibilisation qui donne lieu à des symptômes s'apparentant à ceux de la schizophrénie. La sensibilisation est un processus par lequel une exposition intermittente à un stimulant entraîne une réponse comportementale durable qui s'intensifie ou s'accélère progressivement dans le temps. D'autres rejettent cette hypothèse (84), mais des modèles animaux semblent confirmer l'hypothèse de la sensibilisation (85). La revue systématique de Curran et Byrappa (43) mentionne deux études démontrant l'existence d'une sensibilisation. Ainsi, Strakowski et Sax (86) constatent que lorsque l'on administre deux doses d'un stimulant à des volontaires ne présentant pas de symptômes psychotiques, la deuxième dose entraîne une réponse psychotique plus forte que la première (mesurée au moyen du score BPRS). Dans le cadre d'une étude croisée contrôlée contre placebo, deux doses orales d'amphétamine ont été administrées à 11 volontaires en bonne santé. Après exposition répétée à l'amphétamine, une augmentation de l'activité psychomotrice a été observée (86). Dans une étude similaire menée auprès de patients présentant un premier épisode psychotique, cet effet n'a toutefois pas été observé (87). Comme explication possible à ces constatations contradictoires, les auteurs avancent que les patients psychotiques ne connaissent pas de sensibilisation ou sont déjà sensibilisés au maximum, de sorte qu'un nouveau renforcement du comportement par exposition répétée à des stimulants est impossible.

Parfois, l'emploi d'amphétamines chez des patients schizophrènes semble avoir des effets positifs. Barch et Carter (88) ont administré un

Les psychostimulants pouvant provoquer des symptômes psychotiques, les psychiatres sont souvent réticents à l'idée de les combiner à des antipsychotiques.

placebo ou de la d-amphétamine à 22 témoins en bonne santé et à 10 patients schizophrènes traités par neuroleptiques classiques. Tant chez les personnes de contrôle que chez les patients, la d-amphétamine a entraîné une amélioration de la performance à une tâche de mémoire de travail spatiale et au test de Stroop. De plus, chez les patients schizophrènes, la précision de la mémoire de travail s'en est également trouvée améliorée.

6. Combiner antipsychotiques et stimulants?

Les enfants qui développent une schizophrénie très jeunes ont souvent des antécédents de TDAH et ont donc été traités par stimulants avant que le diagnostic de schizophrénie ait été posé (26). Une fois que le diagnostic a été posé et qu'un traitement par antipsychotiques a été entamé, les psychiatres sont souvent réticents à l'idée de poursuivre le traitement par stimulants pour contrer les symptômes résiduels de TDAH, et ce par peur d'aggraver la psychose (89). Ce comportement réticent s'explique par le fait, bien documenté, que l'usage de stimulants peut provoquer des symptômes psychotiques. Les stimulants faisant augmenter la quantité de dopamine exogène en bloquant les transporteurs de la dopamine, l'on en a conclu que les stimulants sont utiles pour les individus chez qui les récepteurs D2 étaient sous-stimulés, mais dangereux pour les individus dont les récepteurs D2 étaient sur-stimulés. Lieberman *et al.* (90) ont examiné 37 études sur l'usage de psychostimulants chez des patients psychotiques adultes, parmi lesquels certains étaient traités avec des neuroleptiques. Au total, les données de 1.218 patients, dont la moitié avait été diagnostiqués comme schizophrènes, ont été collectées. Au sein du groupe de patients schizophrènes, on a enregistré un recul au niveau clinique après la prise de stimulants chez 40%, une amélioration chez 19% et aucune modification chez 41%. Parmi les non-schizophrènes, seuls 2% ont présenté une aggravation des symptômes psychotiques après l'administration de stimulants. Le recul le plus marqué a été observé chez les patients schizophrènes traités par neuroleptiques.

L'action des amphétamines chez des patients schizophrènes a fait l'objet d'une revue Cochrane (91). Seules 4 petites études ont été

trouvées à ce sujet. Dans celles-ci, des patients atteints de psychose schizophrénique avaient été randomisés entre un groupe placebo et un groupe amphétamine (92-95). Dans 2 de ces études (93,96), les patients étaient également traités par neuroleptiques. Il a été observé que les amphétamines entraînaient une réduction des symptômes négatifs mais n'avaient aucune influence sur les symptômes positifs. Les amphétamines ont provoqué une hausse significative du métabolisme dans le cervelet gauche et droit et dans le striatum gauche. Une baisse significative du métabolisme a été constatée dans le cortex préfrontal dorsolatéral gauche. Etant donné le peu de données disponibles, aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant les effets des amphétamines chez les patients schizophrènes. Il est possible que ce soit la diminution rapportée des symptômes négatifs qui contribue à ce que les patients schizophrènes continuent à prendre des amphétamines.

7. Conclusion

Bien que certains symptômes, tels qu'un déficit de l'attention, soient caractéristiques à la fois de la psychose schizophrénique et du TDAH et que les symptômes du TDAH surviennent fréquemment chez les patients schizophrènes, la relation entre les deux affections n'est pas univoque. La recherche sur un lien potentiel demeure relativement limitée et parfois de faible qualité sur le plan méthodologique. Dès lors, il est nécessaire de poursuivre les recherches.

Un certain nombre d'enfants chez qui un TDAH a été diagnostiqué développent une schizophrénie en vieillissant. Il est donc recommandé d'être très prudent lorsque l'on pose le diagnostic de TDAH, et de rechercher attentivement la présence d'indicateurs renvoyant à une prédisposition à la psychose (schizophrénique).

Références

1. Rösler M, Casas M, Konofal E, Buitelaar J. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:684-98.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
3. Faraone S, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry* 2003;2:104-13.
4. Biederman J, Faraone S. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-48.
5. Buitelaar J. Epidemiological aspects: what have we learned over the last decade? In: *Hyperactivity and attention disorders of childhood*. Edited by: Sandberg S. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. pp. 30-64.
6. Mannuzza S, Klein R, Moulton J. Persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *Journal of attention disorders* 2003;7:93-100.

7. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention deficit hyperactivity disorder. *British Journal of Psychiatry* 2007;190:402-9.
8. Kessler R, Adler L, Berkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry* 2006;163:716-23.
9. Zito J, Safer D, dosReis J, Boles M, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *Journal of the American Medical Association* 2000;283:1059-60.
10. Vinker S, Vinker R, Ehayany A. Prevalence of methylfenidaat use among Israeli children: 1998-2004. *Clin Drug Investig* 2006;26:181-7.
11. Winterstein A, Gerhard T, Shuster J, Johnson M, Liu H. Utilization of pharmacological treatment in youth with attention deficit/hyperactivity disorder in Medicaid database. *Annual Pharmacotherapy* 2008;42:24-31.
12. Salmelainen P. Trends in the prescribing of stimulant medication for the treatment of attention deficit hyperactivity in children and adolescents in NSW. NSW Department of Health, Sydney, Australia; 2002.
13. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Mental Health in the United States. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit hyperactivity disorder. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003;54:842-7.
14. Van den Ban E, Souverein P, Swaab H, et al. Trends in incidence and characteristics of children, adolescents and adults initiating immediate- or extended-release methylfenidaat or atomoxetine in the Netherlands during 2001-2006. *Journal of Child and Adolescent psychopharmacology* 2010;20:55-61.
15. Poulton A. Long-term outcomes of stimulant medication in attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2006;6:551-61.
16. Marenco S, Weinberger D. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Development and Psychopathology* 2000;12:201-527.
17. Egan M, Goldberg T, Gscheidle T, et al. Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:1309-16.
18. Ross R, Heinlein S, Tregellas H. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006;88:90-5.
19. Keshavan M, Diwadkar V, Montrose D, Rajarethinam R, Sweeney J. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophrenia Research* 2005;79:45-57.
20. Keshavan M, Sujata M, Mehra A, Montrose D. Psychosis proneness and ADHD in young relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 2002;59:85-92.
21. Öner O, Munir K. Attentional and neurocognitive characteristics of high-risk offspring of parents with schizophrenia compared with DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder children. *Schizophrenia Research* 2005;76:293-9.
22. Elma I, Sigler M, Kronenberg J, et al. Characteristics of patients with schizophrenia successive to childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Israeli Journal of Psychiatry and related science* 1998;35:1280-6.
23. Karatekin C, White T, Bingham C. Shared and non-shared symptoms in youth-onset psychosis and ADHD. *Journal of Attention disorders* 2009;14:21-31.
24. Kumra S, Jacobsen L, Lenane M, et al. 'Multidimensional impaired disorder': Is it a variant of very-early-onset schizophrenia? *Journal of the American academy of child and adolescent psychiatry* 1998;37:91-9.
25. Niemi L, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Lönqvist K. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research* 2003;60:239-58.
26. Schaeffer L, Ross R. Childhood onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories. *Journal of the American Academy of child and adolescent Psychiatry* 2002;41:539-45.
27. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal treatment Study of children with ADHD. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:1073-88.
28. Angrst B, Lee H, Gershon S. The antagonism of amphetamine-induced symptomatology by a neuroleptic. *American Journal of Psychiatry* 1974;131:817-9.
29. Harris D, Batki S. Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *American Journal of Addictions* 2000;9:28-37.
30. Volkow N, Wang G, Fowler J, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:1325-31.
31. Shoptaw S, Kao U, Ling W. Treatment for amphetamine psychosis. *Cochrane database of systematic reviews*; 2009.
32. Leelahanj T, Kongsakon R, Netrakom P. A 4-week double-blind comparison of olanzapine with haloperidol in the treatment of amphetamine psychosis. *Journal of the medical association of Thailand* 2005;88(Suppl. 3):43-52.
33. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *Journal of American Child and Adolescent Psychiatry* 2004;43:559-67.
34. Schachter H, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylfenidaat for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2001;165:1475-88.
35. Gillberg C, Melander H, von Knorring A, et al. Long-term stimulant use treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:857-64.
36. FDA Medwatch. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug products: medication guides required to alert patients to possible cardiovascular and psychiatric risks; 2007. Beschikbaar op: www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#ADHD.
37. Mosholder A, Gelperin K, Hammad T, Phelan K, Johann-Liang R. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics* 2009;123:611-6.
38. Cherland E, Fitzpatrick R. Psychotic side effects of psychostimulants: a 5-year review. *Canadian Journal of Psychiatry* 1999;44:811-3.
39. Shihib S, Chalhoub N. Stimulants induced psychosis. *Child and adolescent mental health* 2009;14:20-3.
40. Henderson T, Hartman K. Agression, mania and hypomania induction associated with atomoxetine. *Pediatrics* 2004;114:895.
41. Schmidt K, Reidson S. Atypical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of American Child and Adolescence Psychiatry* 1990;29:566-70.
42. Delbello M, Soutullo C, Hendrickx W, et al. Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset. *Bipolar disorders* 2001;3:53-7.
43. Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *British Journal of Psychiatry* 2004;185:196-204.
44. Castellanos F, Lee P, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association* 2002;288:1740-8.
45. Andersen S. Stimulants and the developing brain. *Trends in pharmacological sciences* 2005;26:237-43.
46. Andersen S, Navalta C. Altering the course of neurodevelopment: a framework for understanding enduring effects of psychotropic drugs. *International Journal of developmental Neuroscience* 2004;22:423-40.
47. Findling R, Biederman J, Willens T, et al. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children. *Journal of pediatrics* 2005;147:348-54.
48. Riddle K, Rapoport J. A 2-year follow-up of 72 hyperactive boys. Classroom behavior and peer acceptance. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1978;162:126-34.
49. Ackerman P, Dykkan R, Peters J. Teenage status of hyperactive and nonhyperactive learning disabled boys. *Journal of orthopsychiatry* 1977;47:577-96.
50. Blouin A, Bornstein L, Trites R. Teenage alcohol use among hyperactive children: a five-year follow-up study. *Journal of pediatric psychology* 1978;3:188-94.
51. Loney J, Whaley-Klahn M, Ponto L, Adney K. Predictors of adolescent height and weight in hyperkinetic boys treated with methylfenidaat. *Psychopharmacological Bulletin* 1981;17:132-4.
52. Paternite C, Loney J, Salisbury H, Whaley M. Childhood inattention-overactivity, aggression, and stimulant medication history as predictors of young adult outcome. *Journal of Child and Adolescence Psychopharmacology* 1999;9:169-84.
53. Hechtman L, Weiss G, Perlman T. Young adult outcome of hyperactive children who received long-term stimulant treatment. *Journal of the American Academy of child and adolescent Psychiatry* 1984;23:261-9.
54. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up: I. Psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1985;42:937-47.
55. Mannuzza S, Klein R, Bessler A, Malloy P, La Padula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:565-76.
56. Barkley R, Fisher M, Edelbrock C, Smallis L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow up study. *Journal of the American Academy of child and adolescent Psychiatry* 1990;29:546-57.

57. Barkley R. Attention-deficit hyperactivity disorder. In: Mash EJ, Barkley RA, red. *Child Psychopathology* (2nd ed., pp. 75-143). New York: Guilford; 2003.
58. Fisher M, Barkley R, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children. Self-reported psychiatric disorders, comorbidity and the role of childhood conduct problems and teen CD. *Journal of Child Psychology* 2002;30:463-75.
59. Safer D, Allen R, Barr E. Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *New England Journal of Medicine* 1972;287:217-20.
60. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone S. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999;104:20-5.
61. Huss M, Lehmkuhl U. Methylfenidaat and substance abuse: a review of pharmacology, animal and clinical studies. *Journal of attention disorders* 2002;6(Suppl. 1):S65-71.
62. Weiss R, Stein M, Trommer B, Refetoff S. Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *Journal of Pediatrics* 1993;123:539-45.
63. Lambert N, Hartsough C. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *Journal of learning disabilities* 1998;31:533-44.
64. FDA. Drug safety and risk management advisory committee meeting, feb 9, 2006. Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2006.
65. Rapport M, Moffitt C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylfenidaat: a review of heught/weight, cardiovascular and somatic complaint side effects. *Clinical Psychological Review* 2002;22:1107-33.
66. Samuels J, Franco K, Wan F, Sorof J. Effect of stimulants on 24h ambulatory blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial. *Pediatric Nephrology* 2006;21:92-5.
67. Wilens T, Hammerness P, Biederman J, et al. Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66:253-9.
68. Weisler R, Biederman J, Spencer T, Wilens T. Long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectrum* 2005;10(Suppl. 20):35-43.
69. Wernicke J, Faries D, Girod D, et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents and adults. *Drug Safety* 2003;26:729-40.
70. Schelleman H, Warren B, Bilker W, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics* 2011;127:1102-10.
71. Villalba MMO. Sudden death with drugs used to treat ADHD. Rockville (MD): Us Food and Drug Administration; 2006, fzb 3.
72. Dalsgaard S, Mortensen P, Frydenberg M, Thomsen P. Conduct problems, gender and adult psychiatric hyperactivity disorder. *British Journal of Psychiatry* 2002;181:416-21.
73. Gibbins C, Weiss M. Clinical recommendations in current practice guidelines for diagnosis and treatment of ADHD in adults. *Current Psychiatry Reports* 2007;9:420-6.
74. National Institute for health and Clinical Excellence. Attention deficit Hyperactivity Disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults; 2006.
75. Faraone S, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylfenidaat for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004;24:24-9.
76. Kooij J, Burger H, Boonstra A, et al. Efficacy and safety of methylfenidaat in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychological Medicine* 2004;34:973-82.
77. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. A large double-blind randomized clinical trial of methylfenidaat in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57:456-63.
78. Ohlmeier M, Prox V, Zhang Y, et al. Effects of methylfenidaat in ADHD adults on target evaluation processing reflected by vent-related potentials. *Neuroscience Letters* 2007;424:149-54.
79. Koesters M, Becker T, Kilian R, Fgen J, Weinmann S. Limits of meta-analysis: methylfenidaat in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 2009;23:733-44.
80. Young S, Gray K, Bramham J. A phenomenological analysis of the experience of receiving a diagnosis and treatment of ADHD in adulthood: a partner's perspective. *Attention Disorders* 2009;12:299-307.
81. Safren S. Cognitive-behavioral approaches to ADHD treatment in adulthood. *Journal of clinical Psychiatry* 2006;67(Suppl. 8):46-50.
82. Ramsay J. Current status of cognitive-behavioral therapy as a psychosocial treatment for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports* 2007;9:427-33.
83. Ellinwood E, Kilbey M. Fundamental mechanisms underlying altered behavior following chronic administration of psychomotor stimulants. *Biological psychiatry* 1980;15:749-57.
84. Poole R, Brabbins C. Drug induced psychosis. *British Journal of Psychiatry* 1996;168:135-8.
85. Post R, Kopanda R. Cocaine kindling and psychosis. *American Journal of Psychiatry* 1976;133:627-34.
86. Strakowski S, Sax K. Progressive behavioral response to repeated d-amphetamine challenge: further evidence for sensitization in humans. *Biological Psychiatry* 1998;44:1171-7.
87. Strakowski S, Sax K, Setters M, Stanton S, Keck P. Lack of enhanced response to repeated-amphetamine challenge in first-episode psychosis: implications for a sensitization model of psychosis in humans. *Biological psychiatry* 1997;42:749-55.
88. Barch D, Carter C. Amphetamine improves cognitive functioning in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers. *Schizophrenia Research* 2005;77:43-58.
89. Greenhill L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: the stimulants. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 1995;4:123-68.
90. Lieberman J, Kane J, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1987;91:415-33.
91. Nolte S, Wong D, Larchford G, Boyle O. Amphetamines for schizophrenia. *Cochrane database of systematic reviews* 2004;3.
92. Modell W, Hussar A. Failure of dextroamphetamine sulphate to influence eating and sleeping patterns in obese schizophrenic patients. *Journal of the American Medical Association* 1965;193:275-8.
93. Mathew R, Wilson W. Changes in cerebral blood flow and mental state after amphetamine challenge in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1989;21:17-23.
94. Wolkin A, Angrist B, Wolf A, Brodie J. Effect of amphetamine on local cerebral metabolism in normal and schizophrenic subjects as determined by positron emission tomography. *Psychopharmacology* 1987;92:241-6.
95. Wolkin A, Sanfilippo M, Angrist B, et al. Acute d-amphetamine challenge in schizophrenia: effects on cerebral glucose utilization and clinical symptomatology. *Biological Psychiatry* 1994;36:317-25.
96. Modell W, Hussar A. Failure of dextroamphetamine sulphate to influence eating and sleeping patterns in obese schizophrenic patients. *Journal of the American medical Association* 1965;193:275-8.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.

