

# The Medical Letter®

## On Drugs and Therapeutics

### Edition Française

Vol. 42 N° 04 (ML USA N° 1590)

21 février 2020

#### Egalement dans ce numéro :

En bref – Tafamidis pour traiter la cardiopathie amyloïde à transthyréine..... p. 31

### ■ Médicaments pour traiter le TDAH

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est une maladie neurodéveloppementale chronique diagnostiquée chez jusqu'à 10% des enfants d'âge scolaire aux États-Unis et qui persiste fréquemment à l'âge adulte.<sup>1,2</sup> Une étude menée sur une grande cohorte danoise a révélé que le TDAH était associé à des taux de mortalité plus élevés chez les enfants, les adolescents et les adultes, principalement en raison d'accidents.<sup>3</sup> Le traitement pharmacologique

du TDAH chez les enfants réduit le risque d'abus de substances chez les adolescents, et l'utilisation de médicaments pour le TDAH chez les adultes est associée à une réduction du risque d'accidents graves de la circulation et de criminalité.<sup>4-6</sup> Les médicaments approuvés par la FDA des États-Unis pour le traitement du TDAH sont énumérés dans le tableau page 28.

### Thérapies comportementales

La formation des parents en gestion du comportement et/ou les interventions comportementales en classe sont recommandées par l'*American Academy of Pediatrics* pour le traitement de première ligne des enfants d'âge préscolaire avec un TDAH. La médication est la thérapie de première ligne pour les enfants de 6 à 12 ans et les adolescents, mais la formation familiale et scolaire et les thérapies comportementales sont fortement recommandées comme complément à la médication. Les enfants qui bénéficient d'une thérapie comportementale pourraient répondre à des doses plus faibles de médicaments pour le TDAH que ceux qui reçoivent des médicaments seuls.<sup>7,8</sup>

#### Résumé : Médicaments pour traiter le TDAH

##### Thérapies comportementales

- La formation des parents en gestion du comportement et/ou les interventions comportementales en classe représentent la première ligne de traitement pour les enfants d'âge préscolaire et sont fortement recommandées comme complément aux médicaments chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents.

##### Stimulants

- Les stimulants, qui font partie de l'annexe II des substances contrôlées aux États-Unis, sont les médicaments de choix pour le traitement du TDAH chez les enfants d'âge scolaire, les adolescents et les adultes. Certains patients répondent mieux aux amphétamines qu'au méthylphénidate et vice versa.
- L'utilisation de formulations à longue durée d'action, qui contiennent généralement des composants à libération immédiate et prolongée, est devenue une pratique clinique standard. Une formulation à courte durée d'action peut être ajoutée pour améliorer la maîtrise des symptômes tôt le matin ou prolonger la durée d'action en fin d'après-midi.
- Les effets indésirables courants comprennent une diminution de l'appétit, des douleurs abdominales, des céphalées et des troubles du sommeil. Des symptômes psychotiques, des événements cardiovasculaires, ainsi qu'un abus et une dépendance peuvent survenir.
- L'utilisation à long terme est associée à une réduction de la taille adulte.

##### Non-stimulants

- Les alpha2-agonistes clonidine et guanfacine ainsi que l'inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline atomoxétine peuvent réduire les symptômes du TDAH, mais ils sont moins efficaces que les stimulants. Ils s'utilisent en association avec des stimulants ou lorsque ceux-ci sont contre-indiqués, inefficaces ou non tolérés.
- Ce ne sont pas des substances contrôlées.
- La clonidine et la guanfacine provoquent une somnolence, des étourdissements et une hypotension.
- L'atomoxétine cause une somnolence, des nausées, des vomissements, une accélération du rythme cardiaque, une élévation de la tension artérielle ainsi qu'un retard de croissance. Un risque accru de pensées suicidaires a été signalé.

### Stimulants

Aux États-Unis, tous les stimulants utilisés pour le traitement du TDAH font partie de l'annexe II des substances contrôlées (risque d'abus élevé; usage médical reconnu).

**MÉTHYLPHÉNIDATE** – Le méthylphénidate s'est révélé efficace pour améliorer les symptômes du TDAH chez les enfants et les adultes.

Les formulations de méthylphénidate à **courte durée d'action** (Ritaline – F; Ritaline et autre – CH; Rilatine – B) sont rapidement absorbées; les effets sur le comportement s'observent dans les 30 à 60 minutes suivant l'administration et persistent pendant 3 à 5 heures. En raison de leur courte durée d'action, il faut habituellement administrer une dose à la mi-journée à l'école. Les formulations de méthylphénidate à courte durée d'action sont parfois ajoutées aux formulations à plus longue durée d'action pour améliorer la maîtrise des symptômes tôt le matin ou prolonger la durée d'action et atténuer le sevrage en fin d'après-midi.

Les présentations de méthylphénidate à **action intermédiaire** agissent plus lentement que les présentations à action brève et pendant jusqu'à 8 heures. Ces médicaments sont mieux tolérés par les enfants sensibles aux effets secondaires des stimulants, mais leur durée d'action et leur efficacité sont très variables.

Les formulations de méthylphénidate à **longue durée d'action**, administrées une fois par jour, sont devenues la norme.<sup>9</sup> La plupart

PRESIDENT: Mark Abramowicz, M.D. VICE PRESIDENT AND EXECUTIVE EDITOR: Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School. VICE PRESIDENT AND EDITOR IN CHIEF: Jean-Marie Pflomm, Pharm.D. ASSOCIATE EDITORS: Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D. CONSULTING EDITORS: Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D. CONTRIBUTING EDITORS: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University MANAGING EDITOR AND DIRECTOR OF CONTENT OPERATIONS: Susie Wong EDITORIAL ASSISTANT: Karrie Ferrara FULFILLMENT AND SYSTEMS MANAGER: Cristine Romatowski; EXECUTIVE DIRECTOR OF SALES: Elaine Reaney-Tomaselli EXECUTIVE DIRECTOR OF MARKETING AND COMMUNICATIONS: Joanne F. Valentino; INTERIM PUBLISHER: Jean-Marie Pflomm, Pharm.D. Founded in 1959 by Arthur Kallet and Harold Aaron, M.D. M.D. Copyright© 2020. The Medical Letter, Inc. (ISSN 0025 – 732X). TRADUCTION ET ADAPTATION DE L'ÉDITION FRANÇAISE : Dr Pierre-Alain Plan, CH-1422 Grandson.

contiennent une combinaison de composants à libération immédiate et à libération retardée ou prolongée. Leur action débute généralement après 20 à 60 minutes; la durée d'action varie de 8 à 16 heures. Les formulations de méthylphénidate à action prolongée, qui peuvent être utilisées chez les patients incapables d'avaler un comprimé ou une capsule, comprennent des capsules dont le contenu peut être saupoudré sur de la nourriture (Focalin XR – CH; non commercialisé – F, B), un comprimé à mâcher (Quillichew ER – USA; non commercialisé F, CH, B),<sup>10</sup> un comprimé à dissolution orale rapide (Cotempla XR-ODT – USA; non commercialisé F, CH, B),<sup>11</sup> une suspension orale (Quillivant XR – USA; non commercialisé F, CH, B)<sup>12</sup> et un patch transdermique (Daytrana – USA; non commercialisé F, CH, B).<sup>13</sup> Ce dernier doit être appliqué 2 heures avant qu'un effet soit nécessaire; son début d'action retardé peut être un désavantage le matin lors de la préparation des enfants pour aller à l'école.

*Jornay PM*, une formulation en capsules à libération retardée et prolongée à prendre le soir, offre une alternative aux patients qui présentent des symptômes perturbateurs au réveil; les microbilles contenues dans les capsules sont enrobées d'une couche externe à libération retardée qui empêche le relâchement du méthylphénidate pendant environ 8 à 10 heures après l'ingestion et d'une couche interne à libération prolongée qui libère progressivement le médicament tout au long de la journée.<sup>14</sup>

**AMPHÉTAMINES** – Les amphétamines sont généralement aussi efficaces que le méthylphénidate pour améliorer les symptômes du TDAH chez les enfants et les adultes. Elles sont disponibles en formulations à courte et longue durée d'action. Celles à longue durée d'action, disponibles pour les patients qui ont des difficultés à avaler des comprimés ou des capsules, comprennent des comprimés à croquer (Vyvanse – USA; non commercialisé – F, CH, B), des comprimés à dissolution orale rapide (Evekeo ODT – USA; non commercialisé – F, CH, B; Adzenys XR-ODT – USA; non commercialisé – F, CH, B),<sup>15</sup> des formes liquides (Adzenys ER – USA; non commercialisé – F, CH, B; Dyanavel XR – USA; non commercialisé – F, CH, B),<sup>15,16</sup> et des capsules dont le contenu peut être saupoudrées sur la nourriture.

**Dextroamphétamine** – Le début d'action de la dextroamphétamine à courte durée d'action (Zenedi – USA; non commercialisé – F, CH, B, ProCentra – USA; non commercialisé – F, CH, B) se manifeste dans les 30 à 60 minutes suivant l'ingestion, et sa durée d'action est de 4 à 6 heures. Une administration biquotidienne peut prolonger l'effet thérapeutique tout au long de la journée scolaire, mais nécessite la prise de la deuxième dose à l'école. L'action des formulations à action prolongée (Dexedrine Spansules – USA; non commercialisé – F, CH, B) dure de 8 à 12 heures, ce qui permet une prise unique quotidienne.

**Mélanges** – Les sels mixtes d'amphétamines (Adderall – USA; non commercialisé – F, CH, B; Adderall XR – USA; non commercialisé – F, CH, B; Mydayis – USA; non commercialisé – F, CH, B) sont disponibles en formulations à courte et longue durée d'action. *Adderall XR*, qui contient des billes à libération immédiate et retardée, a une durée d'action de 10 à 12 heures. Les capsules de *Mydayis*, qui contiennent des billes à libération immédiate et deux types de billes à libération retardée, ont une durée d'action allant jusqu'à 16 heures.<sup>17,18</sup> Elle sont approuvées par la FDA uniquement pour les patients âgés de ≥ 13 ans.

**Lisdexamfétamine** – Le dimésylate de lisdexamfétamine (Elvanse – CH; non commercialisé – F, B) est une prodrogue de la dextroamphétamine.<sup>19</sup> Sa durée d'action est de 13 à 14 heures.<sup>20</sup> La lisdexamfétamine a été directement comparée au méthylphénidate à libération prolongée (Concerta LP – F; Concerta – CH, B) dans deux études randomisées et en double aveugle chez des adolescents avec un TDAH. Dans une étude à doses forcées de 6 semaines (n = 549), la dose de 70 mg/jour de lisdexamfétamine s'est montrée supérieure à la dose de 72 mg/jour de méthylphénidate à libération prolongée pour améliorer les résultats sur l'échelle d'évaluation du TDAH. Dans une étude de 8 semaines à doses flexibles (n = 464), il n'y avait pas de différence significative d'efficacité entre les deux médicaments. Dans les deux études, l'incidence des effets indésirables était légèrement supérieure avec la lisdexamfétamine en comparaison du méthylphénidate à libération prolongée.<sup>21</sup>

**DOSAGE DES STIMULANTS** – Les doses de stimulants nécessaires sont très variables. Ils doivent être instaurés à la plus faible posologie recommandée, qui peut être augmentée tous les 7 jours (en cas d'urgence tous les 3 jours) jusqu'à ce que les symptômes soient substantiellement atténués. Une surveillance continue, à intervalles réguliers, de l'efficacité et de la tolérabilité des stimulants est fortement recommandée.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – La monographie de tous les stimulants comporte un avertissement encadré relatif au risque élevé d'abus et de dépendance associé à ces médicaments; les patients doivent

être surveillés pour déceler tout signe d'abus. Les effets indésirables à court terme les plus courants des stimulants sont la perte d'appétit, les douleurs abdominales, les céphalées et les troubles du sommeil. Les tics sont fréquents chez les patients recevant des stimulants et entraînent l'arrêt du traitement, mais une méta-analyse d'études contrôlées a révélé que le risque d'apparition ou d'aggravation des tics était similaire dans les groupes recevant les stimulants et le placebo.<sup>22</sup> Certains enfants, surtout les adolescents, rapportent que les stimulants les font se sentir moins spontanés et moins à l'aise dans leurs interactions sociales.

Dans une étude observationnelle qui a suivi 515 enfants atteints de TDAH jusqu'au début de l'âge adulte, l'utilisation à long terme de stimulants était associée à la réduction de la taille adulte; les patients qui avaient utilisé des stimulants de façon constante ou irrégulière avaient en moyenne une taille inférieure d'environ 2,5 cm à l'âge adulte en comparaison de ceux qui avaient déclaré une utilisation négligeable.<sup>23</sup>

Des hallucinations tactiles et visuelles et d'autres symptômes psychotiques sont survenus chez des patients prenant des stimulants. Dans une grande étude de cohorte, les déclarations d'assurance de 221 846 patients âgés de 13 à 25 ans avec un TDAH qui avaient commencé à prendre du méthylphénidate ou une amphétamine ont été analysées pour identifier ceux avec un nouveau diagnostic de psychose et une ordonnance pour un médicament antipsychotique. Lors d'un suivi médian de 4 à 5 mois, le risque d'apparition d'une psychose était faible mais environ deux fois plus élevé avec les amphétamines qu'avec le méthylphénidate (237 épisodes [0,21 %] versus 106 [0,10 %]); le délai médian entre l'instauration d'un stimulant et l'apparition d'un épisode psychotique était de 128 jours.<sup>24</sup> Les stimulants doivent être utilisés avec prudence chez les patients avec des antécédents de psychose.

La monographie de tous les stimulants comporte une mise en garde relative au risque d'événements cardiovasculaires et de mort subite. Ces médicaments ne provoquent habituellement que de faibles accroissements de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, mais des augmentations plus importantes ont été signalées chez 5 à 15 % des patients; il est recommandé de surveiller la fréquence cardiaque et la tension artérielle.<sup>25</sup> Plusieurs grandes études de cohortes n'ont pas démontré que les stimulants utilisés pour traiter le TDAH augmentent le risque d'événements cardiovasculaires graves chez les enfants ou les adultes.<sup>26-28</sup> En l'absence d'antécédents (personnels ou familiaux) ou de preuves cliniques de maladie cardiaque, il n'est pas nécessaire de faire un électrocardiogramme ou de consulter un cardiologue avant d'entreprendre un traitement avec un stimulant.<sup>29</sup>

Les stimulants causent rarement un priapisme; les garçons et les hommes doivent être incités à consulter immédiatement un médecin si cela se produit.<sup>30</sup>

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – L'utilisation simultanée d'un stimulant du SNC et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) peut entraîner une crise hypertensive et est par conséquent contre-indiquée; les stimulants ne doivent pas être pris avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt de ce dernier. L'utilisation concomitante d'un inhibiteur du CYP2D6 augmente les concentrations sériques d'amphétamine.<sup>31</sup> L'administration concomitante d'une amphétamine et d'un médicament sérotoninergique accroît le risque de syndrome sérotoninergique.

L'utilisation d'amphétamines avec des agents alcalinisants tels que le bicarbonate de sodium, les antagonistes des récepteurs H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons augmente les concentrations sériques d'amphétamine. La coadministration avec des agents acidifiants tels que l'acide ascorbique diminue leurs effets.

## Non-stimulants

**ALPHA2-AGONISTES** – Les agonistes alpha2-adrénergiques guanfacine (Intuniv – CH, B; non commercialisé – F) et clonidine (Kapvay – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B) ont été approuvés à l'origine pour le traitement de l'hypertension, mais ils sont utilisés hors indications (*off-label*) depuis de nombreuses années pour traiter le TDAH, en particulier chez les enfants présentant des tics.<sup>32</sup> Les formulations à libération prolongée de ces deux médicaments sont approuvées par la FDA pour une utilisation en monothérapie et en appoint à un stimulant chez les enfants de 6 à 17 ans avec un TDAH. Ni l'une ni l'autre n'est une substance contrôlée.

Dans les études pharmacocinétiques, de multiples doses de 4 mg de **guanfacine à libération prolongée** (Intuniv – CH, B; non commercialisé – F) ont produit des concentrations sériques plus élevées du médicament chez les enfants de 6 à 12 ans que chez ceux de 13 à

17 ans. La guanfacine à libération prolongée s'est avérée légèrement plus efficace que le placebo pour produire une amélioration sur les échelles d'évaluation du TDAH.<sup>33</sup> Le traitement par la **clonidine à libération prolongée** (Kapvay – USA; non commercialisé – F, CH, B) a également réduit légèrement l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité par rapport au placebo. Les enfants traités à la fois avec un stimulant et la clonidine ont montré une amélioration significativement plus importante des symptômes du TDAH que ceux traités avec un stimulant seul.<sup>34</sup>

**Effets indésirables** – Les effets indésirables des alpha2-agonistes comprennent une somnolence, une sécheresse buccale, des étourdissements, des céphalées, une bradycardie, une hypotension et des douleurs abdominales. Une irritabilité et des sautes d'humeur, y compris une dépression et (rarement) une manie, peuvent survenir. La clonidine pourrait provoquer davantage de sédation, de vertiges et d'hypotension que la guanfacine. Une hypertension rebond a été rapportée après l'arrêt brusque de l'un ou l'autre des médicaments; une diminution graduelle est recommandée.

**Interactions médicamenteuses** – La guanfacine est métabolisée principalement par le CYP3A4; un ajustement de la posologie en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 est recommandé.<sup>31</sup> L'utilisation avec un antidépresseur tricyclique pourrait réduire l'effet antihypertenseur d'un alpha2-agoniste. L'administration concomitante d'alpha2-agonistes et de digoxine (Digoxine Nativelle – F; Digoxine Juvisé – CH; Lanoxin – B), d'inhibiteurs des canaux calciques ou de bêtabloquants pourrait avoir des effets cardiaques additifs tels qu'une bradycardie et un bloc AV.

**ATOMOXÉTINE** – L'atomoxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline (Strattera – CH, B; non commercialisé – F), est approuvée par la FDA pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adultes.<sup>35</sup> Ce n'est pas une substance contrôlée. L'atomoxétine s'est montrée moins efficace que le méthylphénidate pour réduire les symptômes du TDAH dans une grande étude clinique randomisée et en double aveugle.<sup>36</sup> Elle s'utilise chez des patients qui n'ont pas répondu aux stimulants ou qui ne les tolèrent pas et chez ceux pour qui l'utilisation d'une substance contrôlée est inacceptable. L'association de l'atomoxétine et d'un stimulant est utilisée hors indication; des données limitées suggèrent qu'une telle combinaison pourrait améliorer les symptômes du TDAH chez certains patients qui n'ont pas répondu adéquatement à un stimulant en monothérapie.<sup>37</sup>

**Effets indésirables** – La monographie de l'atomoxétine contient un avertissement encadré relatif au risque accru de pensées suicidaires chez les enfants et les adolescents. Une somnolence, des nausées et des vomissements sont survenus chez des enfants qui ont commencé à prendre de l'atomoxétine, surtout lorsque la dose est augmentée jusqu'à la posologie maximale en quelques jours. L'atomoxétine est associée à des retards de croissance les 1 à 2 premières années du traitement; les ralentissements de croissance semblent réversibles à long terme.<sup>38</sup> Des hépatites se sont produites rarement. L'atomoxétine cause de légères élévations de la tension artérielle et accélérations de la fréquence cardiaque chez les enfants.<sup>25</sup> Elle peut rarement provoquer un priapisme; cet effet semble plus courant avec l'atomoxétine qu'avec le méthylphénidate. Comme pour les stimulants, les garçons et les hommes qui prennent le médicament doivent être incités à consulter immédiatement un médecin si un priapisme survient.

**Interactions médicamenteuses** – L'utilisation simultanée de l'atomoxétine et d'un IMAO est contre-indiquée; l'atomoxétine ne doit pas être prise avec ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un IMAO. L'utilisation de l'atomoxétine chez les patients qui sont de mauvais métaboliseurs du CYP2D6 ou qui prennent des inhibiteurs puissants du CYP2D6<sup>31</sup> pourrait entraîner une augmentation des concentrations sériques d'atomoxétine; ces patients peuvent recevoir la dose initiale recommandée, mais la posologie doit être augmentée seulement si le médicament est bien toléré et si les symptômes du TDAH ne s'atténuent pas après 4 semaines de traitement.

## Grossesse et allaitement

Les **stimulants** sont de plus en plus utilisés durant la grossesse depuis quelques années. Une grande étude de cohorte de femmes enceintes aux États-Unis a montré une légère augmentation du risque de malformations cardiaques avec l'utilisation du méthylphénidate (risque relatif [RR]: 1,27), mais pas avec les amphétamines, au cours du premier trimestre; la signification de cette découverte n'est pas claire.<sup>39,40</sup> Dans une autre étude de cohorte populationnelle, l'utilisation de stimulants en début de grossesse a été associée à une légère augmentation du risque de prééclampsie (RR: 1,29). L'exposition

tardive aux stimulants pendant la grossesse a entraîné une hausse du risque de naissance prématurée (RR: 1,30). L'**atomoxétine** n'a été associée à aucun événement indésirable, mais les analyses pour ce médicament pourraient avoir manqué de puissance.<sup>41,42</sup> Dans les études animales, de fortes doses d'atomoxétine ont entraîné des effets indésirables chez le fœtus. On ne dispose pas d'études adéquates sur la **clonidine** ou la **guanfacine** pendant la grossesse chez la femme. Dans certaines études animales portant sur ces médicaments, des effets nocifs pour le fœtus sont survenus avec l'utilisation de doses supérieures aux doses maximales recommandée chez l'humain.

Le **méthylphénidate** a été détecté dans le lait maternel; il n'existe pas de rapports relatifs à des effets indésirables sur le nourrisson allaité ni sur la production de lait. L'allaitement maternel n'est pas recommandé pendant le traitement par des **amphétamines**. La **clonidine** est sécrétée dans le lait maternel. L'**atomoxétine** et la **guanfacine** ont été détectées dans le lait de rates qui allaitent.

## Choix des médicaments

Les **stimulants** sont les médicaments de choix pour traiter les symptômes du TDAH. Les facteurs à prendre en considération dans le choix d'une formulation de stimulants comprennent le début et la durée d'action, la facilité d'administration et le coût. Les formulations à longue durée d'action conviennent à la plupart des enfants d'âge scolaire et des adultes.

Une grande méta-analyse de 133 études randomisées et en double aveugle a comparé l'efficacité (d'après les résultats mesurés après 12 semaines de traitement) et la tolérabilité de divers médicaments utilisés pour traiter le TDAH chez les enfants et les adultes. Lorsque l'efficacité et l'innocuité ont été prises en compte, les auteurs ont conclu que les données probantes supportaient l'utilisation du méthylphénidate pour le traitement des enfants et celle des amphétamines pour les adultes.<sup>43</sup>

Certains cliniciens experts ont constaté qu'en pratique clinique, les deux classes de stimulants sont efficaces et bien tolérées chez les enfants et les adultes. Certains patients répondent mieux aux amphétamines qu'au méthylphénidate et vice versa. Le choix entre ces deux classes doit se baser sur les réponses et les préférences individuelles.

Les **non-stimulants** approuvés par la FDA semblent moins efficaces que les stimulants pour réduire les symptômes du TDAH. Ils sont utilisés pour traiter l'hyperactivité plus que l'inattention. Ces médicaments peuvent s'utiliser en combinaison avec des stimulants ou lorsque les stimulants sont contre-indiqués, inefficaces ou non tolérés.<sup>9</sup>

## Un dispositif

La FDA a autorisé la commercialisation d'un dispositif de stimulation électrique du nerf trijumeau (*système Monarch eTNS [External Trigeminal Nerve Stimulation] System*) pour les enfants de 7 à 12 ans avec un TDAH qui ne prennent pas de médicament sur ordonnance contre le TDAH. Les preuves de l'efficacité de l'appareil se limitent à un petit essai clinique (n = 62) de 5 semaines dans lequel l'utilisation nocturne a réduit les symptômes du TDAH par rapport à un traitement fictif.<sup>44</sup>

## Références

1. Feldman HM, Reiff MI. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. N Engl J Med 2014;370:838.
2. Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: adult attention deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med 2013;369:1935.
3. Dalsgaard S, et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. Lancet 2015;385:2190.
4. McCabe SE, et al. Age of onset, duration, and type of medication therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use during adolescence: a multi-cohort national study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2016;55:479.
5. Chang Z, et al. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. JAMA Psychiatry 2014;71:319.
6. Lichtenstein P, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. N Engl J Med 2012;367:2006.
7. Chan E, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents: a systematic review. JAMA 2016;315:1997.
8. Wolraich ML, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics 2019;144:e20192528.
9. Coghill D, et al. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. BMC Psychiatry 2013;13:237.

## Quelques médicaments pour traiter le TDAH

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Durée d'action	Posologie pédiatrique <sup>1</sup> initiale (I)/maximale (M)	Posologie adulte initiale (I)/maximale (M)	Coût <sup>2</sup>		
					France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
<b>Stimulants</b>							
<b>Dexméthylphénidate à libération immédiate</b>							
Focalin – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à 2,5, 5 et 10 mg	5-6 h	2,5 mg 2 x/jour (I) 10 mg 2 x/jour (M)	5 mg 2 x/jour (I) 10 mg 2 x/jour <sup>3</sup>	–	–	–
<b>Dexméthylphénidate à libération modifiée</b>							
Focalin XR – CH; non commercialisé – F, B	Gélules retard à libération bimodale à 5, 10, 15 et 20 mg <sup>4,5</sup>	12 h	5 mg le matin (I) 10-20 mg le matin (M)	10 mg le matin (I) 40 mg le matin (M)	–	80.25 (72.96)	–
<b>Méthylphénidate à libération immédiate</b>							
Ritaline – F; Ritaline et autre – CH; Rilatine – B	Comprimés sécables à 10 mg <sup>6</sup>	3-5 h	5 mg 2 x/jour (I) 60 mg en 2 ou 3 prise/jour (M)	10 mg 2 x/jour (I) 60 mg en 2 ou 3 prises/jour (M)	32.34	92.10 (83.73)	72.72
Methylin Chewable – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Comprimés à mâcher à 2,5, 5 et 10 mg	3-5 h			–	–	–
Methylin Oral Solution – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Solution buvable à 5/5 et 10 mg/5 ml en flacons de 500 ml	3-5 h			–	–	–
<b>Méthylphénidate à libération modifiée</b>							
Ritaline LP et autre – F; Ritaline LA et autre – CH, Rilatine MR et autres – B	Gélules retard à libération bimodale <sup>4,5</sup> à 10, 20, 30 et 40 mg	8-12 h	10-20 mg le matin (I) 60 mg le matin (M)	10-20 mg le matin (I) 60 mg le matin (M)	29.65	71.75 (65.23)	27.88
<b>Méthylphénidate à libération retardée/prolongée</b>							
Concerta LP – F; Concerta – CH, B	Comprimés à 18, 27, 36 et 54 mg <sup>6,7</sup>	10-12 h	18 mg le matin (I) 36 mg le matin (M) <sup>8</sup>	18 ou 36 mg le matin (I) 72 mg le matin (M)	ND	106.65 (96.96)	138.06
Cotempla XR-ODT; <sup>9</sup> non commercialisé – F, CH, B	Comprimés orodispersibles à 8,6, 17,3 et 25,9 mg <sup>10,11</sup>	12 h	17,3 mg le matin (I) 51,8 mg le matin (M)	Voir note 12	–	–	–
Daytrana – USA; non commercialisé – F, CH, B	Système transdermique à 10, 15, 20 et 30 mg <sup>13</sup>	10-12 h	1 patch à 10 mg le matin (I) 1 patch à 30 mg le matin (M) <sup>14</sup>	Voir note 12	–	–	–
QuilliChew ER; <sup>9</sup> non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à mâcher à 20, 30 et 40 mg <sup>15</sup>	12 h	20 mg le matin (I) 60 mg le matin (M)	20 mg le matin (I) 60 mg le matin (M)	–	–	–
Quillivant XR <sup>9</sup> – USA; non commercialisé – F, CH, B	Suspension orale à 25 mg/5 ml <sup>16,17</sup>	12 h	20 mg le matin (I) 60 mg le matin (M)	20 mg le matin (I) 60 mg le matin (M)	–	–	–
Jornay PM – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à 20, 40, 60, 80 et 100 mg	7-12 h <sup>18</sup>	20 mg le soir (I) 100 mg le soir (M)	20 mg le soir (I) 100 mg le soir (M)	–	–	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

ND: non disponible. Le prix n'est pas fixe du fait d'accords spécifiques entre les partenaires

- Posologie pour les enfants de  $\geq 6$  ans.
- Prix pour 30 jours de traitement à la posologie pédiatrique la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
- Volkow ND, Swanson JM. *N Engl J Med* 2013;369:1935.
- Les gélules contiennent 50% des perles libérant le dexméthylphénidate immédiatement et 50% de perles gastro-résistantes et à libération retardée. La courbe de concentration du dexméthylphénidate est ainsi bimodale, avec un intervalle de 4 heures environ entre les 2 pics.
- Le contenu des gélules peut être saupoudré sur une petite quantité de nourriture molle (p.ex., compote de pommes) puis consommé immédiatement.
- Les comprimés doivent être avalés entiers, ils ne doivent pas être écrasés ni mâchés.
- 20% de la dose libérée immédiatement et 80% libérée après 6-7 heures. La courbe de concentration du dexméthylphénidate est ainsi bimodale, avec un intervalle de 4 heures environ entre les 2 pics
- La dose quotidienne maximale recommandée est de 54 mg pour les enfants de 6 à 12 ans et de 72 mg pour les adolescents de 13 à 17 ans.
- La consommation d'alcool peut augmenter la vitesse de libération du méthylphénidate et doit être évitée.
- Contient 25% de particules à libération immédiate et 75% à libération prolongée. Les doses de 8,6, 17,3 et 25,9 mg sont équivalentes à respectivement 10, 20 et 30 mg de chlorhydrate de méthylphénidate.
- Les comprimés orodispersibles doivent être placés sur la langue et avalés après dissolution; ils ne doivent pas être écrasés ni mâchés.
- Approuvé par la FDA sur la base d'études menées chez des enfants et des adolescents.
- Daytrana* est fourni dans un plateau ou un sachet scellé contenant 30 patchs emballés individuellement.
- Le patch doit être appliqué 2 heures avant qu'un effet ne soit nécessaire. Les effets dureront jusqu'à 3 heures après la suppression du patch. Le patch peut être enlevé avant 9 heures d'application si une durée d'action plus courte est souhaitée.
- Contient 30% de particules à libération immédiate et 70% à libération retardée.
- Contient 20% de particules à libération immédiate et 80% à libération prolongée.
- La suspension doit être reconstituée avant utilisation et reste stable durant 4 mois. Elle est disponible en flacons contenant 60, 120, 150 ou 180 ml de suspension. Chaque bouteille est accompagnée d'une seringue et d'un adaptateur pour un dosage précis.
- Contient des microbilles constituées d'une couche externe à libération retardée (qui empêchent la libération du méthylphénidate pendant 8 à 10 heures) et d'une couche interne à libération prolongée.

## Quelques médicaments pour traiter le TDAH (suite)

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Durée d'action	Posologie pédiatrique <sup>1</sup> initiale (I)/maximale (M)	Posologie adulte initiale (I)/maximale (M)	Coût <sup>2</sup>		
					France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
<b>Stimulants</b>							
<b>Amphétamines<sup>19</sup></b>							
Adzenys ER – USA; non commercialisé – F, CH, B	Suspension buvable à libération prolongée à 1,25 mg/ml <sup>20,21</sup>	10-12 h	6,3 mg le matin (I) 12,5-18,8 mg le matin (M) <sup>22</sup>	12,5 mg le matin (I) 12,5 mg le matin (M)	–	–	–
Adzenys XR-ODT – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés orodispersibles à libération prolongée à 3,1, 6,3, 9,4, 12,5, 15,7 et 18,8 mg <sup>11,20,21</sup>	10-12 h	6,3 mg le matin (I) 18,8 mg le matin (M) <sup>22</sup>	12,5 mg le matin (I) 12,5 mg le matin (M)	–	–	–
Dyanavel XR – USA; non commercialisé – F, CH, B	Suspension buvable à libération prolongée à 2,5 mg/ml <sup>23</sup>	13 h	2,5-5 mg le matin (I) 20 mg le matin (M)	2,5-5 mg le matin (I) 20 mg le matin (M)	–	–	–
<b>Mélange racémique de sulfate d'amphétamine<sup>19</sup></b>							
Evekeo <sup>24</sup> – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à 5, 10 mg	10 h <sup>25</sup>	5 mg le matin ou 2 x/jour (I) <sup>26</sup> 40 mg en 2 doses/jour (M)	Voir note 12	–	–	–
Evekeo ODT – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés orodispersibles à libération prolongée à 5, 10, 15 et 20 mg <sup>11</sup>	10 h <sup>25</sup>	5 mg le matin ou 2 x/jour (I) 40 mg en 2 doses/jour (M)	Voir note 12	–	–	–
<b>Sels mixtes d'amphétamines<sup>19</sup></b>							
Adderall – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à libération immédiate à 15, 20 et 30 mg <sup>24</sup>	4-6 h	5 mg le matin ou 2 x/jour (I) <sup>26</sup> 40 mg en 2 doses/jour (M)	5 mg 2 x/jour (I) 60 mg en 2 doses/jour (M) <sup>3</sup>	–	–	–
Adderall XR – USA; non commercialisé – F, CH, B	Gélules à libération modifiée à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 mg <sup>5</sup>	10-12 h	10 mg le matin (I) 30 mg le matin <sup>27</sup> (M)	20 mg le matin (I) 30 mg le matin <sup>27</sup> (M)	–	–	–
Mydayis <sup>28</sup> – USA; non commercialisé – F, CH, B	Gélules à libération modifiée à 12,5, 25, 37,5 et 50 mg <sup>5,29</sup>	16 h	12,5 mg le matin (I) 25 mg le matin (M) <sup>30</sup>	12,5 mg le matin (I) 50 mg le matin (M) <sup>30</sup>	–	–	–
<b>Dextroamphétamine à libération immédiate<sup>19,24</sup></b>							
Zenzedi – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20 et 30 mg	4-6 h	5 mg le matin ou 2 x/jour (I) <sup>26</sup> 40 mg en 2 doses/jour (M)	5 mg 2 x/jour (I) 60 mg en 2 doses/jour (M) <sup>3</sup>	–	–	–
ProCentra – USA; non commercialisé – F, CH, B	Solution buvable à 5 mg/5 ml en flacons de 473 ml				–	–	–
<b>Dextroamphétamine à libération modifiée<sup>19,24</sup></b>							
Dexedrine Spansule – USA; non commercialisé – F, CH, B	Gélules à libération modifiée à 5, 10 et 15 mg <sup>5</sup>	6-8 h	5 mg le matin ou 2 x/jour (I) 60 mg le matin ou en 2 doses/jour (M)	5 mg le matin ou 2 x/jour (I) 60 mg le matin ou en 2 doses/jour (M) <sup>3</sup>	–	–	–
<b>Lisdexamfétamine dimésylate</b>							
Elvance – CH; non commercialisé – F, B	Gélules à 20, 30, 40, 50, 60 et 70 mg	13-14 h <sup>31</sup>	30 mg le matin (I) 70 mg le matin (M) <sup>32</sup>	30 mg le matin (I) 70 mg le matin (M) <sup>32</sup>	–	149.85 (136.23)	–
Vyvanse – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à mâcher à 30, 40, 50 et 60 mg				–	–	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

19. Les agents alcalinisants peuvent augmenter les concentrations sériques d'amphétamines et les agents acidifiants peuvent les diminuer.
20. Contient environ 50% de particules à libération immédiate et 50% à libération retardée.
21. Les doses de 3,1, 6,3, 9,4, 12,5, 15,7 et 18,8 mg sont équivalentes à respectivement 5, 10, 15, 20, 25 et 30 mg d'*Adderall XR*.
22. La posologie quotidienne maximale recommandée est de 18,8 mg pour les enfants de 6 à 12 ans et de 12,5 mg pour les adolescents de 13 à 17 ans.
23. 2,5 mg d'amphétamine base équivaut à 4 mg de sels mixtes d'amphétamines. Disponible en flacons de 464 ml.
24. Approuvé par la FDA pour les enfants de  $\geq 3$  ans.
25. Childress AC, et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:402.
26. La posologie initiale pour les enfants de 3 à 5 ans est de 2,5 mg 1 x/jour.
27. La posologie recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG 15 à <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) est de 5 mg le matin pour les enfants (max 20 mg 1 x/jour chez les enfants de 6 à 12 ans) et de 15 mg le matin pour les adultes. Non recommandé chez les patients avec une maladie rénale terminale.
28. Homologué par la FDA seulement pour les patients de  $\geq 13$  ans.
29. Contient des billes à libération immédiate et 2 types de billes à libération retardée qui relâchent les amphétamines à des pH respectifs de 5,5 et 7,0.
30. La posologie maximale recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG 15 à <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) est de 12,5 mg/jour pour les enfants et de 15 mg/jour pour les adultes. Non recommandé chez les patients avec une maladie rénale terminale.
31. Selon le fabricant.
32. La posologie maximale recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG 15 à <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) est de 50 mg/jour; chez les patients avec une maladie rénale terminale, elle est de 30 mg/jour.

## Quelques médicaments pour traiter le TDAH (suite)

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Durée d'action	Posologie pédiatrique <sup>1</sup> initiale (I)/maximale (M)	Posologie adulte initiale (I)/maximale (M)	Coût <sup>2</sup>		
					France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
<b>Non-stimulants</b>							
<b>Guanfacine à libération prolongée</b>							
Intuniv – CH, B; non commercialisé – F	Comprimés à libération prolongée à 1, 2, 3 et 4 mg <sup>6</sup>	8-24 h <sup>31</sup>	1 mg 1×/jour (I) 7 mg 1×/jour (M) <sup>33,34</sup>	Voir note 12	–	135.00 (122.73)	101.08
<b>Clonidine à libération prolongée</b>							
Kapvay – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Comprimés à libération prolongée à 0,1 mg <sup>6</sup>	12 h <sup>31</sup>	0,1 mg 1×/jour au coucher (I) 0,4 mg en 2 doses/jour (M) <sup>35</sup>	Voir note 12	–	–	–
<b>Atomoxétine</b>							
Strattera – CH, B; non commercialisé – F	Gélules à : <b>CH</b> : 10, 18, 25, 40 et 60 mg <b>B</b> : 10, 18, 25, 40, 60, 80 et 100 mg	10-24 h	0,5 mg/kg/jour en 1 ou 2 doses/jour (I) 1,4 mg/kg/jour en 1 ou 2 doses/jour (M) <sup>36-38</sup>	40 mg 1×/jour (I) 100 mg en 1 ou 2 doses/jour (M) <sup>33</sup>	–	184.30 <sup>39</sup> (167.53)	99.96 <sup>39</sup>

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

33. En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique importante, des réductions posologiques peuvent être nécessaires.
34. Des ajustements posologiques sont recommandés en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou d'inducteurs du CYP3A4.
35. La posologie de 0,4 mg/jour est davantage susceptible de causer des épisodes d'hypotension.
36. Posologie pour les enfants de ≤ 70 kg; les enfants de > 70 kg devraient recevoir la dose adulte.
37. Les posologies initiales et cibles doivent être réduites à 50% de la normale chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée (Classe B de Child-Pugh) et à 25% de la normale chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
38. Les patients qui sont des mauvais métaboliseurs du CYP2D6 ou qui prennent des inhibiteurs puissants du CYP2D6 doivent prendre la dose initiale recommandée; la dose ne doit être augmentée que si elle est bien tolérée et que les symptômes ne s'améliorent pas après 4 semaines de traitement.
39. Coût de 30 gélules à 40 mg.

10. QuillChew ER – Comprimés à mâcher de méthylphénidate à libération prolongée. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2016;38:82.
11. Cotempla XR-ODT – Un autre méthylphénidate à longue durée d'action pour traiter le TDAH. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2017;39:193.
12. Quillivant XR – Une suspension orale à libération prolongée de méthylphénidate. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2013;35:19.
13. Méthylphénidate transdermique contre le THADA. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2006;28:65.
14. Jornay PM – Méthylphénidate en dose vespérale pour traiter le TDAH. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2019;41:140.
15. Deux nouvelles amphetamines pour traiter le TDAH. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2016;38:94.
16. A new amphetamine oral suspension (Adzenys ER) for ADHD. *Med Lett Drugs Ther* 2018;60:e106.
17. Weisler RH, et al. Efficacy and safety of SHP465 mixed amphetamine salts in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, forced-dose clinical study. *CNS Drugs* 2017;31:685.
18. Brams M, et al. SHP465 mixed amphetamine salts in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: results of a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018;28:19.
19. Lisdexamphétamine dimésylate pour traiter le THADA. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2007;29:66.
20. Elbe D, et al. Focus on lisdexamfetamine: a review of its use in child and adolescent psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:303.
21. Newcorn JH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2017;31:999.
22. Cohen SC, et al. Meta-analysis: risk of tics associated with psychostimulant use in randomized, placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:728.
23. Swanson JM, et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58:663.
24. Moran LV, et al. Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. *N Engl J Med* 2019;380:1128.
25. Hennissen L, et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs* 2017;31:199.
26. Cooper WO, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011;365:1896.
27. Habel LA, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* 2011;306:2673.
28. Schelleman H, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics* 2011;127:1102.
29. Shahani SA, et al. Attention deficit hyperactivity disorder screening electrocardiograms: a community-based perspective. *Pediatr Cardiol* 2014;35:485.
30. Eiland LS, et al. Priapism associated with the use of stimulant medications and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Ann Pharmacother* 2014;48:1350.
31. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2019; November 6 (epub). Accessible à: [medicalletter.org/downloads/CYP\\_PGP\\_Tables.pdf](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).
32. Osland T, et al. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2018,6:CD007990.
33. Guanfacine à libération prolongée pour traiter le TDAH. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2010;32:90.
34. Un autre agoniste alpha2 à libération prolongée pour traiter le TDAH. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2011;33:19.
35. Atomoxétine pour le DAH. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2003;25:19.
36. Newcorn JH, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008;165:721.
37. Treuer T, et al. A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder, including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:179.
38. Reed VA, et al. The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of research. *CNS Drugs* 2016;30:603.
39. Huybrechts KF, et al. Association between methylphenidate and amphetamine use in pregnancy and risk of congenital malformations: a cohort study from the international pregnancy safety study consortium. *JAMA Psychiatry* 2018;75:167.
40. Andrade C. Risk of major congenital malformations associated with the use of methylphenidate or amphetamines in pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2018;79(1):18f12108.
41. Cohen JM, et al. Placental complications associated with psychostimulant use in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;130:1192.
42. Andrade C. Adverse gestational outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder medication exposure during pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2018;79(1):18f12136.
43. Cortese S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018;5:727.
44. McGough JJ, et al. Double-blind, sham-controlled, pilot study of trigeminal nerve stimulation for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;58:403.