

Original title:

## Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD

J.J.S. Kooij<sup>a,b,\*</sup>, D. Bijlenga<sup>a,b</sup>, L. Salerno<sup>a,b</sup>, R. Jaeschke<sup>a,b</sup>, I. Bittera<sup>a,b</sup>, J. Balázs<sup>a,b</sup>, J. Thome<sup>a,b</sup>, G. Dom<sup>a,b</sup>, S. Kasper<sup>a,b</sup>, C. Nunes Filipe<sup>a,b</sup>, S. Stes<sup>a,b</sup>, P. Mohr<sup>a,b</sup>, S. Leppämäki<sup>a,b</sup>, M. Casas Brugué<sup>a,b</sup>, J. Bobes<sup>a,b</sup>, J.M. Mccarthy<sup>a,b</sup>, V. Richarte<sup>a,b</sup>, A. Kjems Philipsen<sup>a,b</sup>, A. Pehlivanidis<sup>a,b</sup>, A. Niemela<sup>a,b</sup>, B. Styr<sup>a,b</sup>, B. Semercia<sup>a,b</sup>, B. Bolea-Alamanac<sup>a,b</sup>, D. Edvinsson<sup>a,b</sup>, D. Baeyens<sup>a,b</sup>, D. Wynchank<sup>a,b</sup>, E. Sobanski<sup>a,b</sup>, A. Philipsen<sup>a,b</sup>, F. McNicholas<sup>a,b</sup>, H. Caci<sup>a,b</sup>, I. Mihailescu<sup>a,b</sup>, I. Manor<sup>a,b</sup>, I. Dobrescu<sup>a,b</sup>, J. Krause<sup>a,b</sup>, J. Fayyad<sup>a,b</sup>, J.A. Ramos-Quiroga<sup>a,b</sup>, K. Foeken<sup>a,b</sup>, F. Rad<sup>a,b</sup>, M. Adamou<sup>a,b</sup>, M. Ohlmeier<sup>a,b</sup>, M. Fitzgerald<sup>a,b</sup>, M. Gill<sup>a,b</sup>, M. Lensing<sup>a,b</sup>, N. Motavalli Mukaddes<sup>a,b</sup>, P. Brudkiewicz<sup>a,b</sup>, P. Gustafsson<sup>a,b</sup>, P. Tani<sup>a,b</sup>, P. Oswald<sup>a,b</sup>, P.J. Carpentier<sup>a,b</sup>, P. De Rossi<sup>a,b</sup>, R. Delorme<sup>a,b</sup>, S. Markovska Simoska<sup>a,b</sup>, S. Pallanti<sup>a,b</sup>, S. Young<sup>a,b</sup>, S. Bejerot<sup>a,b</sup>, T. Lehtonen<sup>a,b</sup>, J. Kustow<sup>a,b</sup>, U. Müller-Sedgwick<sup>a,b</sup>, T. Hirvikoski<sup>a,b</sup>, V. Pironti<sup>a,b</sup>, Y. Ginsberg<sup>a,b</sup>, Z. Félégeházy<sup>a,b</sup>, M.P. Garcia-Portilla<sup>a,b</sup>, P. Asherson<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>PsyQ Psycho-Medical Programs, Expertise Center Adult ADHD, Carel Reinierszkade 197, 2593 HR, The Hague, The Netherlands

<sup>b</sup>Amsterdam UMC, Location VUMc, Dept. of Psychiatry, Amsterdam, the Netherlands

\*Auteur correspondant: European Network Adult ADHD, VUMc, Amsterdam, EPA, The Netherlands. E-mail address: [s.kooij@psyq.nl](mailto:s.kooij@psyq.nl) (J.J.S. Kooij).

Version originale mise en ligne le 16 Novembre 2018 puis parue dans *European Psychiatry*, 2019;56:14-34. Accessible en ligne à <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933818301962> ou à <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>

0924-9338/© 2018 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Titre en Français:

## Mise à jour de la déclaration de consensus européen sur le diagnostic et le traitement du TDAH chez l'adulte

Traduction par:

Hervé Caci, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU Lenval, Nice, France

Jacques Bouchez, Groupe Hospitalier Paul Guiraud, Villejuif, France

Chloé de Stoppeleire, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Résumé

**Contexte.** Le Trouble: Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) figure parmi les troubles psychiatriques de l'enfance les plus répandus et persiste souvent à l'âge adulte et chez les personnes âgées. Pourtant, dans de nombreux pays Européens, le TDAH reste insuffisamment diagnostiqué et traité ce qui conduit à la chronicisation des symptômes et à une situation de handicap, conséquence de l'absence de traitement ou de traitements inefficaces, et à des coûts plus élevés de la maladie. **Méthode.** Le réseau Européen pour le TDAH chez l'adulte (*European Network Adult ADHD, ENAA*) et la section pour les Troubles Neurodéveloppementaux à tous les âges (*Section for Neurodevelopmental Disorders Across the Lifespan, NDAL*) de l'Association Psychiatrique Européenne (*European Psychiatric Association, EPA*) ont pour but de sensibiliser et d'améliorer les connaissances sur le TDAH chez l'adulte tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des frontières de l'Europe. Cette mise à jour de la Déclaration de Consensus Européen vise à apporter aux cliniciens des preuves issues de la recherche et l'expérience clinique de 63 experts Européens mais aussi d'autres pays dans lesquels le TDAH chez les adultes est reconnu et traité. **Résultats.** Nous abordons trois questions outre la révision des études les plus récentes sur la prévalence, la persistance, la génétique et la neurobiologie du TDAH: (1) Quelle est la présentation clinique du TDAH chez les adultes? (2) Comment le TDAH peut-il être correctement diagnostiqué chez les adultes? (3) Comment les adultes avec un TDAH peuvent-ils être traités de manière efficace? **Conclusions.** Le TDAH apparaît souvent comme un trouble qui handicape tout au long de la vie. La stigmatisation qui l'entoure, principalement due à la méconnaissance, aggrave la souffrance des patients. La formation des étudiants en santé et, plus particulièrement, en santé mentale, et des professionnels dans le champs de la psychiatrie doit augmenter et intégrer la notion d'une persistance sur la vie entière, l'évaluation du diagnostic, et le traitement du TDAH. Des instruments pour le dépistage et le diagnostic du TDAH chez les adultes sont disponibles, ainsi que des traitements efficaces et fondés sur les preuves du TDAH et de ses conséquences négatives. Plus de recherches sont nécessaires sur les différences selon le sexe, et chez les sujets âgés avec TDAH. © 2018 The Author(s). Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est en accès libre sous la licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**1. Introduction: le Réseau Européen pour le TDAH chez l'adulte (*European Network Adult ADHD, ENAA*)** Le Réseau Européen pour le TDAH chez l'adulte (*European Network Adult ADHD, ENAA*) a été créé en 2003 pour aider à l'amélioration du diagnostic et du traitement du TDAH chez les adultes en Europe et au-delà. L'ENAA regroupe des professionnels de la santé mentale et des chercheurs de 28 pays avec une expertise sur le TDAH chez

l'adulte (<http://www.eunetworkadultadhd.eu>). La section pour les Troubles Neurodéveloppementaux à tous les âges (*Section for Neurodevelopmental Disorders Across the Lifespan, NDAL*) de l'Association Psychiatrique Européenne (*European Psychiatric Association, EPA*) s'est joint à notre projet de mettre à jour notre première Déclaration de Consensus Européen sur le TDAH de l'adulte publiée en 2010 [1].

## 1.1. Objectifs de la déclaration de consensus mise à jour pour les cliniciens

En dépit de preuves indiscutables sur la présentation clinique, la génétique, la neurobiologie, le poids des conséquences négatives de ce trouble, et sur l'efficacité et la tolérance des traitements du TDAH chez l'adulte, de nombreuses personnes restent sans diagnostic ni traitement. Les services cliniques spécialisés restent rares dans la plupart des régions du monde, y compris en Europe [2,3]. Notre objectif est de proposer une mise à jour de la littérature sur l'évaluation et le traitement du TDAH chez l'adulte pour (1) faire prendre conscience que le TDAH est un trouble neurodéveloppemental invalidant tout au long de la vie jusqu'au 3ème âge, (2) mettre à jour la procédure de diagnostic du TDAH chez l'adulte, et (3) formuler des recommandations actualisées pour des traitements adaptés.

## 1.2. Méthodologie

La production d'une déclaration de consensus ne relève pas de la même méthodologie que le développement de lignes directrices, comme des revues systématiques de la littérature avec une notation formelle des preuves. La plupart des auteurs avaient déjà participé à la rédaction de la première déclaration de consensus sur le TDAH chez l'adulte en 2010, et ont actualisé le texte précédent à la lumière de résultats récents publiés depuis lors. Des sous-groupes ont été formés pour traiter des sujets distincts. Chaque sous-groupe a envoyé au premier auteur le texte sur lequel le consensus avait été acquis. Celle-ci a rassemblé les paragraphes et, avec l'aide de quelques co-auteurs (DW, SY, PA, DB), a édité le texte. Le projet de manuscrit a été soumis aux commentaires de tous les auteurs. Le premier auteur les a insérés dans le texte, et a soumis la version finale à l'approbation des auteurs, qui l'ont acceptée à l'unanimité.

## 2. Héritabilité et environnement

Les études réalisées au cours des 20 dernières années sur des jumeaux, des enfants adoptés ou des familles montrent que le TDAH est un trouble familial avec une forte héritabilité, et qu'un facteur génétique influence de manière significative le risque de développer le trouble [4-12]. Les facteurs environnementaux tels que les carences institutionnelles sévères peuvent jouer un rôle, soit comme facteur causal principal dans quelques cas [13] soit en interagissant avec les risques génétiques. Les études familiales montrent que le risque pour les apparentés au premier degré est d'au moins 4 à 5 fois supérieur au risque dans la population générale, avec un taux de prévalence d'environ 20% [14]. Les données sur le TDAH chez l'enfant et l'adolescent ont permis d'estimer l'héritabilité à environ 76% [12]. Les études sur des jumeaux adultes qui évaluent eux-mêmes leurs propres symptômes du TDAH estiment l'héritabilité à un niveau plus faible, de l'ordre de 30 à 40% [15-17]. Une des explications de cette différence pourrait être l'utilisation d'auto-questionnaires. Les estimations de l'héritabilité sont plus faibles que celles obtenues à partir d'évaluations cliniques indépendamment de l'âge, probablement en raison de différences dans la perception des troubles par les patients qui s'évaluent eux-mêmes [18,19]. Les études qui agrègent des données de plusieurs informateurs [20] ou qui utilisent les informations d'un diagnostic fait par un clinicien [21] obtiennent des estimations de l'héritabilité pour le TDAH chez l'adulte similaires à celles chez l'enfant, soit 70 à 80% [22].

### 2.1 Gènes candidats

Les premières études de génétique moléculaire sur le TDAH chez l'enfant ont montré l'existence d'associations génétiques avec

plusieurs gènes candidats. Les résultats les plus cohérents étayés par les méta-analyses portent sur des variants génétiques à proximité ou dans les gènes codant pour les récepteurs à la dopamine D4 et D5 [23]. Si d'autres gènes candidats spécifiques ont bien été identifiés dans les premières études [12,24,25], aucun n'a été confirmé dans les études d'association plus récentes et à large échelle sur le génome entier. Dans l'ensemble, les gènes du système de neurotransmission classique expliquent une faible proportion seulement de la variance du TDAH [26]. Des résultats convergents désignent le rôle de gènes participant au neurodéveloppement et impliqués dans l'excroissance dirigée de neurites [27].

### 2.2 Études d'association pan-génomiques (genome wide association studies, GWAS)

Les études d'association pan-génomiques ont apportés des résultats plus récents [28]. La base de données la plus récente comporte 20.000 cas de TDAH et 35.000 contrôles. Ces données ont permis d'estimer que 30% de l'héritabilité du TDAH pouvait être expliqués par des variations génétiques courantes. Il faut noter que parmi les 12 loci qui ont atteint le seuil de signification statistique se trouve FOXP2, un gène déjà identifié dans des études antérieures sur le TDAH de l'adulte [29]. Il est indiscutable que, le nombre d'échantillons augmentant, un très grand nombre de variations génétiques courantes seront identifiées.

Les analyses de régression portant sur les scores de déséquilibre de liaison (*linkage disequilibrium*, LD) estiment les corrélations génétiques entre différents troubles, et ont mis en évidence des liens génétiques forts entre le TDAH et un ensemble de situations cliniques telles que la performance scolaire, la dépression, l'obésité, le tabagisme et le cancer pulmonaire [28]. Autre résultat intéressant, la corrélation génétique très élevée entre le diagnostic de TDAH et des scores de traits dans des échantillons issus de la population générale démontre que le TDAH représente un extrême sur une dimension continue mesurable dans la population générale [30]. Ces résultats confirment la nature polygénique du risque génétique pour le TDAH.

Des variations du nombre de copies rares (*Copy Number Variants*, CNV), survenant sur moins d'1% des chromosomes, ont été identifiées dans des sous-groupes de patients avec TDAH [31,32]. Les CNV sont retrouvées deux fois plus fréquemment chez les enfants avec TDAH avec un quotient intellectuel (QI) normal, et six fois plus fréquemment chez ceux qui ont un QI inférieur à 70 [32]. Quelques gènes spécifiques ont pu être identifiés grâce à l'association de CNV au TDAH, tels que celui codant pour le récepteur nicotinique alpha-7 à l'acétylcholine (voir [33]), plusieurs gènes codant pour le récepteur du glutamate [34] et du neuropeptide-Y [35], bien que ces résultats restent fragiles et difficiles à vérifier au regard de la faible fréquence dans la population.

### 2.3 Études de génétique moléculaire sur le TDAH chez l'adulte

Les études de génétique moléculaire sur le TDAH chez l'adulte sont moins avancées, mais on attend d'elles qu'elles confirment certaines associations génétiques identifiées dans l'enfance et mettent en évidence d'autres associations génétiques liées à la persistance ou la rémission du TDAH dans la vie d'adulte [20]. On peut lire dans un rapport préliminaire de l'*International Neuropsychology* (Washington, 2018) que la corrélation entre le TDAH chez l'enfant et le TDAH chez l'adulte est supérieure à 80%. La plupart des études actuelles sont coordonnées en Europe par Barbara Franke (Pays-Bas) pour le groupe IMPACT (*International Multicentre Persistent ADHD Collaboration*). Cette

collaboration a déjà permis d'inclure plus de 3.500 patients dans différents centres, et l'effectif continue à grandir. A ce jour, plusieurs publications mettent en lumière des associations potentielles avec le TDAH chez l'adulte, dont certaines mais pas toutes sont communes aux résultats d'association génétique chez les enfants [36-42].

## 2.4 Facteurs environnementaux

On sait de longue date que des facteurs environnementaux sont associés au TDAH [43], en particulier des facteurs de risque prénataux tels que l'exposition à l'alcool, à des drogues et à l'acide valproïque, la tension artérielle élevée, le stress maternel pendant la grossesse, la prématurité et le faible poids de naissance [44-46]. Néanmoins, des études avec des plans d'analyse sophistiqués restent nécessaires pour préciser s'il s'agit d'effets directs d'une exposition environnementale ou du reflet de risques génétiquement corrélés. Par exemple, si le tabagisme pendant la grossesse est clairement associé à un TDAH chez l'enfant à naître, cette association semble être totalement expliquée à la corrélation génétique entre le tabagisme maternel et le TDAH chez l'enfant à naître [47]. En revanche, les études sur les enfants Roumains adoptés suggèrent que la carence précoce et sévère est liée de manière causale au TDAH et de façon dose-dépendante [13]. Des interactions gène x environnement (G x E) ont été avancées pour expliquer une part manquante de l'héritabilité observée entre l'héritabilité estimée par les études de jumeaux (0,76) et la génétique moléculaire (0,22). Néanmoins, à ce jour, aucun effet G x E n'a pu être identifié. De nombreux travaux seront nécessaires pour comprendre l'interaction entre les risques génétiques et environnementaux.

## 3. Neurobiologie du TDAH

### 3.1 Neuroimagerie: atypies de la substance grise et blanche

Les scanners cérébraux d'adultes avec TDAH ont montré des anomalies structurales de la substance grise dans plusieurs zones cérébrales, notamment les zones frontales et préfrontales droites [48,49], le cingulum antérieur [50-52], les noyaux de la base et le cervelet [53-56], ainsi qu'au niveau du cortex visuel dans des études préliminaires [57]. De plus, le cortex est moins épais chez les adultes avec TDAH [56,58,59]. Certains résultats invitent à penser que les anomalies de la substance grise, dans certaines régions sous-corticales, sont plus marquées chez les enfants que chez les adultes. Ceci peut refléter des effets de l'âge, des traitements, d'une hétérogénéité intrinsèque du syndrome TDAH, ou d'une combinaison de tous ces effets [51,60-64]. Malgré ces résultats, la méta-analyse la plus récente conduite par le consortium ENIGMA n'a pas trouvé de différences significatives entre la structure cérébrale des adultes avec TDAH et celle des témoins; toutefois, de faibles différences significatives étaient observées chez les enfants dans les régions sous-corticales incluant le noyau accumbens, l'amygdale, le noyau caudé, l'hippocampe, le putamen et le volume intra-crânien avec des effets allant de  $d=0,10$  à  $d=0,15$  [65]. Ces résultats montrent que les différences structurales au niveau des régions sous-corticales chez les enfants avec TDAH ont des effets subtiles qui s'atténuent avec l'âge.

L'imagerie du tenseur de diffusion (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI) a décelé des anomalies de la microstructure des faisceaux fronto-occipital, fronto-striatal, temporal et temporo-occipital de substance blanche, ainsi qu'au niveau d'une partie du corps calleux [66-71]. De plus, la variabilité de la microstructure a pu être reliée à la symptomatologie: une plus grande inattention, mais pas l'hyperactivité-impulsivité, était associée significativement à

une plus faible anisotropie fractionnelle (ce qui correspond à une moindre intégrité au niveau de la microstructure) dans les faisceaux unciné et fronto-occipital inférieur gauches par rapport aux contrôles [70]. Ces résultats indiquent que les déficits structurels dans le TDAH ne sont pas seulement limités à des régions spécifiques mais touchent les interconnexions entre les réseaux neuronaux à grande échelle [68,71-73].

### 3.2 Neuroimagerie fonctionnelle

Les résultats des études en IRM fonctionnelle (IRMf) acquis à l'état de base et en cours d'une tâche convergent. Les méta-analyses montrent que le TDAH est associé à des dysfonctionnement dans plusieurs réseaux neuronaux fronto-striatal et front-cérébelleux spécifiques. Ainsi une méta-analyse d'études en IRMf (36 chez les enfants et 16 chez les adultes) conclut à l'existence dans le TDAH de dysfonctionnements significatifs dans plusieurs systèmes neuronaux impliqués dans des fonctions cognitives de haut niveau [74]. Ceci inclut des hypo-activations dans le réseau fronto-pariétal de contrôle exécutif, le putamen et le réseau attentionnel ventral, ce qui est en accord avec le modèle classique qui postule que le TDAH est un trouble lié à une activation fronto-striatale défaillante.

Des hyper-activations sont aussi observées dans les régions correspondant aux réseaux "mode par défaut" (*default mode network*) et visuel, ce qui va dans le sens de la conception actuelle selon laquelle le TDAH est associé à une régulation défaillante des relations entre le réseau "mode par défaut" et les réseaux "centrés sur la tâche" (*task-positive network*). Les méta-analyses apportent des résultats similaires, avec une hypo-activation systématique dans les réseaux fronto-striataux inférieurs pendant des tâches cognitives [75], dans les réseaux fronto-striataux dorso-latéraux pendant des tâches attentionnelles [75], et dans les réseaux fronto-cérébelleux pour les tâches concernant la gestion du temps [76]; en plus d'une activation anormalement renforcée dans le réseau "mode par défaut" [76].

L'accent mis récemment pour l'IRMf à l'état de repos (*resting state*, *RS-IRMf*) a permis d'identifier de nombreux circuits neuronaux intrinsèques, reflétant la connectivité fonctionnelle dans et entre les régions, qui est encodée en continu dans l'activité cérébrale spontanée [77]. Les réseaux intrinsèques fronto-pariétal, attentionnel dorsal, visuel, moteur et "mode par défaut" se superposent tous avec des régions qui montrent des activations différentielles lors de tâches d'inhibition, d'attention ou de mémoire de travail chez les sujets avec TDAH comparés aux contrôles [78]. En dépit de la richesse des résultats établis par les études utilisant l'IRMf et la RS-IRMf à l'état de repos dans le TDAH, les données transversales de neuroimagerie sont de nature corrélationnelle ce qui interdit toute inférence causaliste.

Plus récemment, des études sur le devenir d'enfants avec TDAH ont pu comparer le changement cérébral fonctionnel chez des adultes avec TDAH persistant ou en rémission et des contrôles appariés sur l'âge. La plus importante de ces études de suivi à ce jour, qui porte sur 205 enfants avec TDAH, a montré que la persistance était associée à un déséquilibre des connexions dans le réseau "mode par défaut" lui-même, et des connexions entre lui et ceux qui sont impliqués dans le contrôle attentionnel et cognitif. En revanche, il n'y avait pas de différences dans ces réseaux entre ceux qui avaient un TDAH en rémission et les contrôles non-TDAH [79]. Le fait que certains changements fonctionnels cérébraux diffèrent entre les patients avec TDAH persistant depuis l'enfance et ceux en rémission pointe sur les processus causaux vraisemblables, mais des données longitudinales sont encore nécessaires avant de tirer des conclusions.

### 3.3 Tests neuropsychologiques et électrophysiologiques

Comme groupe, les individus avec TDAH sont caractérisés par une altération du fonctionnement neuropsychologique sur un ensemble de mesures des fonctions exécutives. Pourtant, jusqu'ici il n'y a aucun test neurobiologique ni test (ou batterie de tests) neuropsychologique avec une puissance prédictive positive suffisante pour poser le diagnostic au niveau individuel [80]. Dans une étude, la grande majorité des instruments neuropsychologiques a montré une faible capacité discriminative par rapport à des outils d'évaluation clinique comme l'ASRS Screener v1.1 et la DIVA (un entretien pour le diagnostic du TDAH chez l'adulte) avec des taux d'exactitude du classement compris entre 53% et 66% [81]. Néanmoins, utilisés en association avec la DIVA 2.0, les tests objectifs de performance cognitive mesurant les erreurs d'omission et de commission et l'activité physique ont permis d'améliorer la bonne classification des adultes avec TDAH [81]. Il n'y a pas aujourd'hui de preuve suffisante pour conseiller l'utilisation de tests neuropsychologiques pour porter le diagnostic de TDAH [82] ou pour prédire le handicap dans les domaines majeurs de la vie [83].

En outre, les cliniciens doivent être conscients de la possibilité que quelques personnes feignent d'avoir des symptômes du TDAH pour bénéficier d'avantages, comme la prescription d'un traitement psychostimulant ou d'aménagements pour des examens et concours. Des tests de validité de la performance (*performance validity tests*) ont pu montrer leur pertinence par rapport à des échelles d'évaluation pour distinguer des TDAH réels et des TDAH feints [84].

Les études électrophysiologiques suggèrent que des dysfonctionnements cérébraux sous-tendent les composants centraux du TDAH chez les enfants et chez les adultes [85-89], même si l'augmentation de la densité des Transporteurs Actifs de la Dopamine (DAT) reste l'objet de controverse [90,91]. Les données électro-encéphalographiques sont relativement rares dans le TDAH chez l'adulte. D'une manière générale, ces études rapportent les mêmes déficits chez les adultes et les enfants, même si quelques résultats peuvent changer avec l'âge et être influencés par le développement [92]. La validation par la Food and Drug Administration Américaine en 2013 d'un dispositif EEG pour aider au diagnostic des sous-types de TDAH [93-95] est sujette à caution. Les tests électro-encéphalographiques ne sont pas assez précis mais pourraient être utiles pour améliorer la certitude diagnostique.

### 4. Critères du TDAH selon la CIM et le DSM

Deux manuels de diagnostic sont utilisés pour le TDAH: le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) et la Classification Internationale des Maladies (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD). Les critères pour le diagnostic chez les adolescents et les adultes ont été adaptés dans le DSM-5 (publié en mai 2013) dès lors que le TDAH avait été reconnu comme un trouble pouvant être présent tout au long de la vie.

- 1) le TDAH est maintenant compris dans le chapitre Troubles Neurodéveloppementaux, qui regroupe des pathologies associées à des facteurs liés au développement cérébral.
- 2) les critères pour le diagnostic ont été adaptés par l'ajout d'exemples décrivant l'expression des symptômes du TDAH tout au long de la vie.

- 3) le critère d'âge de début a été modifié exigeant que plusieurs symptômes soient présents avant l'âge de 12 ans, au lieu de quelques symptômes et handicap avant l'âge de 7 ans.
- 4) le terme "sous-type" a été remplacé par "présentation" pour refléter la variation des symptômes du TDAH chez un même individu au cours de la vie.
- 5) le nombre de symptômes minimal requis a été réduit à 5 au lieu de 6 pour les grands adolescents et les adultes (> 17 ans) pour les domaines d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité.
- 6) les critères d'un handicap significatif ont été modifiés pour "une preuve claire que les symptômes interfèrent avec ou réduisent la qualité du fonctionnement social, académique ou professionnel", avec des spécificateurs se rapportant au niveau de sévérité.
- 7) la présence d'un Trouble du Spectre Autistique ne constitue plus un critère d'exclusion, en accord avec les preuves de leur co-occurrence fréquente.
- 8) le TDAH Non Spécifié par ailleurs (Not Otherwise Specified, NOS) devient "Autre Déficit de l'Attention/Hyperactivité Spécifié" et "Déficit de l'Attention/Hyperactivité Non Spécifié"<sup>1</sup>.

La CIM-11, révision de la CIM-10, a été publiée en juin 2018. Développée par l'Organisation Mondiale de la Santé, la CIM-11 utilise l'appellation Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité et plus l'appellation Trouble Hyperkinétique [97]. Elle requiert les mêmes critères que le DSM-5 pour l'âge de début et les trois mêmes présentations. En Europe, les codes de la CIM sont souvent utilisés pour établir des statistiques sur la mortalité, la morbidité et par les compagnies d'assurance pour les remboursements de frais liés à la santé [98], alors que le DSM est principalement utilisé en pratique clinique par des professionnels de la santé mentale [99].

L'examen diagnostique commence par l'évaluation de la symptomatologie rapportée par le patient lui-même. L'entretien clinique est essentiel pour diagnostiquer le TDAH chez les adultes, en recherchant les symptômes caractéristique et le handicap lié au TDAH à la fois dans l'enfance et à l'âge adulte. Chez les enfants et les adolescents, les notes attribuées par les informateurs sont plus fortement corrélées avec l'hérédité et les résultats cognitifs et électro-encéphalographiques que les auto-évaluations [19]. Les taux de prévalence et de persistance augmentent lorsqu'on utilise les déclarations des parents [19]. La situation est quelque peu différente chez les adultes, car les études montrent que le patient est le meilleur informateur [100]. La présence d'un membre de la famille (un parent et/ou un partenaire) pendant l'examen peut aussi apporter une précieuse information supplémentaire, par exemple sur la sévérité et son expression dans les activités quotidiennes.

Il existe des preuves indiscutables qu'un nombre minimal de quatre symptômes actuels est le plus approprié pour une diagnostic chez l'adulte [101,102]. Néanmoins, à cause d'un risque d'augmentation artificiel de la prévalence, le DSM-5 a réduit la limite pour le diagnostic du TDAH de 6 à 5 symptômes pour les patients âgés de plus de 17 ans. Plusieurs items ont été complétés par des exemples illustratifs pour faciliter la reconnaissance du trouble au cours du développement. Bien qu'absents des critères en tant que tels, les comportements reflétant le dysfonctionnement exécutifs apparaissent clairement au cours de l'examen, lorsque les patients décrivent des problèmes pour s'organiser, faire face aux

<sup>1</sup> Note du Traducteur: Ces deux catégories ont le même code (314.01) et correspondent aux situations où le nombre minimal de critères n'est pas atteint pour une raison spécifiée par le clinicien (par ex. "avec symptômes d'inattention insuffisants") ou pour une raison non spécifiée par le clinicien (par ex. "information insuffisante pour faire le diagnostic").

responsabilités quotidiennes, résoudre des problèmes, gérer leur temps et les comportements d'auto-régulation (inhibition).

Le DSM-5 souligne aussi l'importance de la labilité émotionnelle et de la dysrégulation émotionnelle comme un élément associé qui vient conforter le diagnostic. Bien que la dysrégulation émotionnelle puisse dominer la présentation clinique [103-105], elle ne constitue pas un critère pour classer les individus parce qu'elle manque de spécificité, étant présente dans de nombreux autres troubles mentaux.

Le DSM-IV exigeait que les symptômes et le handicap soient présents avant l'âge de 7 ans, mais les recherches ayant démontré l'absence de différences entre les enfants avec un âge de début avant et après 7 ans [106] ce critère a été modifié en plusieurs symptômes avant l'âge de 12 ans. Des résultats similaires ont été rapportés avec les adultes qui rapportent un âge de début tardif des symptômes [107,108], et il existe des divergences à la fois au sein des sources et entre différentes sources sur le souvenir du début des symptômes [109]. Le fait que les adultes avec TDAH n'arrivent fréquemment pas à se rappeler leur comportement dans l'enfance a fait suggérer que les cliniciens devraient noter l'âge de début du trouble pendant la période de développement ou prendre l'âge de 16 ans comme limite supérieure. En utilisant ces critères, tous les cas de TDAH dans l'enfance et 99% des adultes avec TDAH ont pu être identifiés [110]. La décision du DSM-5 d'étendre l'âge de début à 12 ans plutôt qu'à 16 pourrait avoir un impact négatif sur les adultes avec TDAH qui ont des difficultés à se rappeler rétrospectivement leurs comportements dans l'enfance, et empêcher qu'ils soient correctement diagnostiqués. Ceci pourrait être particulièrement vrai pour ceux qui ont pu compenser en partie leurs symptômes par leur intelligence, ou ont vécu dans un environnement très structuré et étayant, ou présentaient des symptômes inattentifs de manière prédominante. Dans ces cas, la présence d'un informateur collatéral (généralement un parent ou un conjoint) est de grande valeur. De nombreux adultes avec TDAH qui se sont habitués à leurs symptômes au cours de la vie ont une conscience limitée de l'impact négatif des symptômes du TDAH sur leur relations interpersonnelles et leur vie; certains peuvent rapporter des symptômes plus intenses et un handicap plus faible ou vice versa.

Cette contradiction a été attribuée au manque d'introspection et une auto-observation incohérente [111,112], et va dans le sens de l'utilité d'un informateur collatéral. En l'absence d'un proche, les livrets scolaires ou des dossiers de suivis sociaux peuvent être utiles

## 4.1 Présentation clinique

### 4.1.1. Inattention et hyperfocalisation

Les patients avec principalement des problèmes d'attention sont souvent lents pour formuler leurs pensées à cause des distractions. Ils peuvent formuler les choses d'une manière plus prolixe et tangentielle, se perdant dans des détails inutiles et se retrouvant dans l'impossibilité de prendre des décisions. Cela peut retarder le diagnostic lors de l'évaluation. Les patients peuvent aussi "hyper-focaliser"<sup>2</sup>. Ce phénomène survient le plus souvent lorsque les patients sont pris dans des activités qu'ils trouvent très intéressantes et/ou qui apportent une gratification immédiate, comme les jeux vidéo ou les discussions en ligne. Dans de telles activités, la concentration peut être maintenue pendant des heures consécutives, d'une manière très focalisée.

<sup>2</sup> Note du Traducteur: Les patients sont extrêmement concentrés sur une tâche.

<sup>3</sup> Note du Traducteur: Il s'agit du Trouble de la personnalité borderline (301.83) dans le DSM-5.

### 4.1.2. Hyperactivité

L'hyperactivité ne prend pas la même forme chez l'adultes et les enfants. Leur hyperactivité se manifeste habituellement d'une manière plus subtile. Les cliniciens doivent évaluer leur sentiment de nervosité. Celle-ci ne frappe pas systématiquement au premier coup d'œil; le fait de rester calmement assis pendant l'évaluation clinique n'exclut pas le TDAH. L'hyperactivité des adultes se manifeste souvent par un sentiment de nervosité interne continue ou une agitation, un flot de parole excessif, une activité mentale incessante, l'incapacité de se relaxer ou le besoin d'alcool ou de substances pour se relaxer et/ou dormir. L'hyperactivité et/ou la nervosité peuvent être momentanément soulagées par une activité sportive excessive, avec un risque de conséquences physiques, le corps n'ayant pas assez de temps pour récupérer et/ou à cause de blessures répétées.

### 4.1.3. Impulsivité

Le comportement impulsif et les conflits inter-personnels connexes ont souvent des conséquences sur les relations avec la famille, les amis, les collègues et les employeurs. Il peut aussi sérieusement impacter les finances personnelles à cause de dettes et des dépenses impulsives. Des comportements impulsifs "frénétiques" peuvent être présents (par exemple, compulsions alimentaires = *binge eating*) souvent pour combattre la nervosité ou pour apporter une satisfaction immédiate. Les comportements de recherche de sensations sont proches de l'impulsivité; les patients cherchent une excitation par des stimuli nouveaux et exaltants. Cela inclut souvent des comportements à risque comme jouer avec le feu, la conduite automobile irresponsable, des risques sexuels, et des comportements provocateurs allant jusqu'aux bagarres.

### 4.1.4. Dysrégulation émotionnelle

Les DSM-5 liste la dysrégulation émotionnelle comme un élément caractéristique du TDAH, confortant le diagnostic [113]. Le type de dysrégulation émotionnelle rencontré dans le TDAH a été décrit comme une déficience de l'auto-régulation des émotions comme l'irritabilité, la frustration et la colère [114], et une faible tolérance à la frustration, des crises de colère, une impulsivité émotionnelle, et une labilité de l'humeur [115]. La dysrégulation émotionnelle dans le TDAH diffère de symptômes épisodiques tels qu'une irritabilité marquée et durable qu'on observe lors d'altération des états affectifs, comme un épisode dépressif ou un épisode maniaque. Dans le TDAH, les symptômes émotionnels reflètent des changements exagérés et éphémères, souvent en réaction à des événements quotidiens, avec un retour rapide à la ligne de base en quelques heures [114]. Il n'est pas clair que le type de labilité émotionnelle vue dans le TDAH diffère qualitativement de celle qu'on observe dans des pathologies chroniques comme le trouble de la personnalité limite<sup>3</sup> ou l'état de stress post-traumatique.

### 4.1.5. Vagabondage excessif de la pensée

Une autre caractéristique courante dans le TDAH chez l'adulte est un vagabondage excessif de la pensée (*excessive mind wandering*), aussi appelée agitation mentale [116-118]. Dans le DSM-5, la pensée errante est rapidement citée comme l'émergence de pensées sans liens. Certes, le vagabondage de la pensée est une expérience universelle mais certaines formes sont préjudiciables lorsqu'elles interfèrent avec la performance dans les tâches. Les adultes avec TDAH rapportent souvent une distractibilité avec de nombreuses

pensées sans liens, constamment présentes avec des sauts d'un sujet à un autre [119,120]. La pensée errante est aussi décrite dans d'autres troubles mentaux comme le trouble dépressif ou le trouble obsessionnel-compulsif. Toutefois, dans le TDAH, le vagabondage de la pensée est caractérisé par des pensées distraites, éphémères et diffuses sans schéma de répétition ou continu anormal. La recherche a montré que le vagabondage excessif de la pensée était fortement corrélé aux symptômes du TDAH, prédisait fortement le diagnostic (avec une sensibilité et une spécificité aux environs de 90% pour les différences entre patients et contrôles), co-variait avec les symptômes du TDAH sur une période de 6 mois, et prédisait mieux le handicap lié aux symptômes du TDAH que les symptômes d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité [120]. On peut le mesurer dans le TDAH à l'aide de la *Mind Excessively Wandering Scale* [116,118,120] (Tableau 1).

#### 4.1.6. Auto-régulation comportementale (déficits des fonctions exécutives)

Le TDAH a été décrit comme un trouble des fonctions exécutives comme l'inhibition et la mémoire de travail. Il faut y ajouter les problèmes d'organisation, de priorisation et d'initiation du travail; le centrage (*focusing*), le maintien et les déplacements (*shifting*) de l'attention sur les tâches; la régulation de la vigilance, le maintien de l'effort et la vitesse de traitement de l'information; la gestion de la frustration et la régulation des émotions; l'utilisation de la mémoire de travail et le processus de récupération mnésique; et le monitoring et l'auto-régulation des comportements [121,122]. Même si ce sont là de bonnes descriptions cliniques des types de difficultés rencontrées par les adultes avec TDAH, les mesures comportementales ne sont pas bien corrélées avec les tests cognitifs ou neuropsychologiques du contrôle exécutif [121-123]. Il faut bien faire la différence entre des échelles de notation de comportements qui reflètent l'auto-régulation du comportement et les déficits des fonctions exécutives, d'une part, et les résultats des tests neuropsychologiques des fonctions exécutives telles que la mémoire de travail et l'inhibition, d'autre part. Les scores des tests neuropsychologiques reflétant le fonctionnement exécutif manquent de validité écologique en ce qu'il n'ont pas de relation significative avec les mesures des fonctions exécutives données par les échelles de notation comportementales [124]. En comparaison aux échelles de notation des fonctions exécutives, les scores des tests de fonctions exécutives prédisent très mal le handicap dans un ensemble de domaines de la vie quotidienne [125].

#### 4.1.7 Poids du TDAH

Les handicaps associés au TDAH tout au long de la vie sont impressionnants. Le TDAH est associé des difficultés d'apprentissage, un décrochage scolaire, une sous-performance au travail [126], de fréquents changements de travail [127], une fatigue chronique [128], des problèmes financiers, de jeu et d'utilisation de l'Internet [129,130], des accidents domestiques et de la circulation avec augmentation des taux de mortalité [131-133], des relations difficiles et violences conjugales [134,135], des addictions précoces [136], une grossesse à l'adolescence et des maladies sexuellement transmissibles [137,138], un doublement du taux de tabagisme [139], une augmentation du nombre de tentatives de suicide et de gestes auto-

agressifs chez les adolescents [140,141], et une augmentation de la criminalité [142,143]. En outre, les troubles et affections physiques peuvent devenir chroniques à cause des oublis, des problèmes de santé être causés par une mauvaise hygiène de vie, de mauvaises habitudes d'alimentation et de sommeil, un manque de suivi des traitements [144-147]. Le TDAH est aussi associé à des maladies auto-immunes [148], l'obésité [149] et une multi-morbidité physique. Dans une large étude, les personnes avec plus de 4 maladies avaient plus de 3 fois le risque normal d'avoir un TDAH [146]. Les risques de diabète, hypertension, maladie cardiaque et cancer, liés à l'obésité, sont aussi augmentés. Un fardeau supplémentaire pèse sur la vie familiale lorsqu'un ou plusieurs enfants ont aussi un TDAH, ce qui arrive fréquemment en raison du risque familial élevé.

Les cliniciens doivent aussi avoir conscience que des adultes avec TDAH et un haut niveau de fonctionnement peuvent ne pas présenter un schéma typique de gêne fonctionnelle dans leur vie quotidienne. Des capacités d'adaptation ou de compensation peuvent être développées qui viennent masquer les problèmes comportementaux les plus manifestes liés au TDAH [150]. Certains peuvent trouver un emploi qui convient bien à leur profil symptomatique. De plus, dans le TDAH, la performance neurocognitive et les symptômes d'inattention sont sensibles à la saillance des tâches [151,152]. De telles personnes avec TDAH peuvent exceller dans certains aspects de leur vie, tout en étant gênés dans d'autres, comme des tâches plus routinières et banales telles que payer des factures, entretenir la maison, ou développer des relations sociales stables. Les problèmes peuvent inclure une détresse morale causée par les symptômes tels que la nervosité mentale et physique, les troubles du sommeil, et l'instabilité émotionnelle, ainsi que l'utilisation de drogues comme le cannabis ou l'alcool pour réduire ces symptômes.

## 5. Prévalence du TDAH au cours de la vie

Dans l'enfance, le TDAH est parmi les troubles psychiatriques les plus fréquents avec un taux de prévalence de 3 à 5% [153]. Il existe pour ce groupe d'âge des services bien identifiés pour le diagnostic et le traitement partout en Europe. Au cours de quatre dernières décennies, un grand nombre de preuves a été accumulé montrant que, dans la majorité des cas, le TDAH est un trouble sur la vie entière, persistant soit dans sa forme complète soit en "rémission partielle" avec la persistance de certains symptômes et d'un handicap clinique et psychosocial [154-161]. La prévalence du TDAH chez l'adulte a été estimée à partir des données des 20 pays à 2,8% avec un intervalle de 1,4 à 3,6% [3]. La prévalence du TDAH chez l'adulte a été estimée à partir des données des 20 pays à 2,8% avec un intervalle de 1,4 à 3,6% [3]. Aux Pays-Bas, il a été rapporté que le TDAH persiste au troisième âge (> 60 ans) avec une prévalence de 2,8 à 4,2% selon le seuil retenu (6 ou 4 symptômes actuels, respectivement) associé à un handicap [162-166]. Le TDAH chez les personnes âgées est accompagné d'une augmentation des taux de symptômes affectifs et anxieux, de problèmes généraux de santé, de conflits, divorce et solitude, et des revenus moins élevés, ce qui donne un schéma de problèmes proche de celui des groupes d'âge plus jeunes. La recherche sur les besoins en traitement des personnes âgées avec TDAH a commencé; le premier protocole de traitement a été publié [167].

**Tableau 1.** Exemples de symptômes liés au TDAH

Inattention	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Oublis fréquents dans la vie quotidienne</li> <li>● Distractibilité</li> <li>● Présentation confuse</li> <li>● Difficulté à organiser et à planifier</li> <li>● Difficulté à écouter</li> <li>● Manque de ponctualité (arrive trop tard ou trop tôt)</li> <li>● Hyperfocalisation temporaire pour des tâches très importantes, mais aucun contrôle de l'attention à la demande ou pour de nombreuses tâches de la vie quotidienne</li> <li>● Se perd dans les détails</li> <li>● Doute (incapable de prendre des décisions ou de résoudre des problèmes)</li> <li>● Besoin de plus de temps pour terminer les tâches</li> <li>● Difficulté à initier et à terminer les tâches</li> <li>● Vagabondage de la pensée             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ agitation mentale</li> <li>○ pensées spontanées sans rapport qui jaillissent, sautent et papillonnent</li> <li>○ plusieurs pensées en même temps</li> <li>○ pensée associative</li> </ul> </li> </ul>
Hyperactivité	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nervosité (intérieure)</li> <li>● Difficulté à se relaxer</li> <li>● Va-et-vient, fait les cent pas</li> <li>● Parle trop et trop fort</li> <li>● Se tortille, se balance ou tapote</li> <li>● Ne peut pas supporter un emploi de bureau à cause de l'agitation</li> <li>● Renverse des objets à cause de l'agitation excessive</li> <li>● Capable de rester assis au prix d'une tension musculaire</li> <li>● Sommeil agité</li> </ul>
Impulsivité	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Agit sans réfléchir</li> <li>● Du mal à attendre son tour (lié à un sentiment d'irritabilité)</li> <li>● Laisse échapper des mots qui blessent les autres</li> <li>● Interrompt les autres</li> <li>● Impatience et difficulté à attendre son tour</li> <li>● Dépenses excessives</li> <li>● Départs brutaux d'emplois</li> <li>● Commence des relations rapidement</li> <li>● Incapable de remettre une récompense à plus tard</li> <li>● Recherche de sensation et comportements à risque</li> <li>● Compulsions alimentaires</li> </ul>
Dysrégulation émotionnelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Labilité émotionnelle</li> <li>● Faible tolérance à la frustration</li> <li>● Impulsivité émotionnelle</li> <li>● Irritabilité</li> <li>● Crises de colère</li> <li>● Augmentation prémenstruelle des symptômes</li> </ul>

**5.1 Considérations liées au sexe**

Les différences liées au sexe pour le diagnostic du TDAH sont bien documentées, les filles ayant moins de chances d'être diagnostiquées, et des sex-ratio allant de 1:5 à 1:9 [168]. Ce décalage est moins évident dans les recherches épidémiologiques chez l'enfant où le sex-ratio est de 1:3, suggérant une sous-identification du TDAH chez les filles. Les études épidémiologiques et cliniques sur le TDAH chez l'adulte rapportent un sex-ratio proche de 1:1 [169]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce décalage lié au sexe au cours de la vie. Les filles avec TDAH auraient moins de symptômes d'hyperactivité/impulsivité que les garçons et, à cause d'un comportement plus perturbateur, les garçons ont plus de risque que les filles d'être adressés par leurs parents ou leurs enseignants et d'obtenir un diagnostic [170]. L'absence de diagnostic peut être dû à un manque de connaissance et d'identification du TDAH chez les filles par les professionnels de la santé, et la présence d'autres troubles: la faible estime de soi, les troubles anxieux et affectifs sont plus fréquents chez les filles avec TDAH, et il est possible que les symptômes du TDAH soit attribués par erreur à des troubles comorbides [171,172]. Les femmes avec TDAH semblent développer de meilleures stratégies d'adaptation que les hommes, et être plus capables de masquer les symptômes du TDAH pendant leur enfance. Mais cela ne semble plus fonctionner lorsqu'elles sont face à des changements importants de leur style de vie, comme la fin de la scolarité et l'entrée en supérieur ou à

l'université, un premier emploi, la gestion de relations intimes, et la responsabilité de leur propres décisions [173]. On a aussi suggéré qu'un risque génétique selon le sexe [174] mais aussi des facteurs neuroendocriniens affectant le système dopaminergique, tels que les hormones thyroïdiennes et les œstrogènes [172,175], pourrait expliquer la dissimulation du TDAH chez les filles et les femmes. De surcroît, les filles et les femmes avec TDAH font l'objet de moins d'études que les garçons.

Comparées aux contrôles, les femmes avec TDAH sont particulièrement vulnérables à des épreuves précoces et à des problèmes de santé et de santé mentale [176]. Il a ainsi été rapporté une plus forte prévalence de l'insomnie, de douleurs chroniques, d'idéations suicidaires, de Troubles Anxieux Généralisés, de troubles dépressifs, une plus grande vulnérabilité pour la dépendance à la nicotine [176,177] et des comportements sexuels à risques augmentés [138].

**5.2 Passage des adolescents vers des services de santé mentale pour adultes**

Puisque deux tiers au moins des enfants avec TDAH continuent à être handicapés à l'âge adulte [178], nombreux sont ceux qui nécessitent une transition des services pour enfants vers les services pour adultes. Mais le passage entre les services est généralement difficile, mettant les jeunes avec TDAH dans une position encore plus vulnérable [179]. La recherche montre que la



rupture de la prise en charge pendant ce passage compromet le devenir clinique [180,181]. Des recommandations claires ont été formulées, basées essentiellement sur l'expérience clinique, pour faciliter le passage réussi des patients avec TDAH des services de santé mentale pour enfants vers les services pour adultes [1,182-185]. Elles précisent que a) le passage doit être idéalement terminé à l'âge de 18 ans, b) le passage doit être planifié à l'avance à la fois par le service pour enfants et le service pour adultes, c) les jeunes patients et leur famille doivent avoir reçu une information suffisante sur le processus de passage (par exemple, matériel de psychoéducation incluant les services disponibles), d) la poursuite du suivi des patients et l'accès à l'autonomie de l'enfant sont deux buts à poursuivre conjointement, e) le cas échéant, une réunion pourra être organisée entre les services de santé mentale pour enfants et pour adultes (avec une connaissance spécifique de ce groupe d'âge), le patient et ses parents. Tout cela peut permettre d'éviter l'arrêt du suivi des jeunes gens avec TDAH par les services de soins. Mais la réalité est toute autre, comme l'indiquent deux revues de la littérature [186,187]. Par rapport aux autres groupes de diagnostics, les jeunes avec TDAH sont moins susceptibles d'être adressés, refusent plus fréquemment d'être adressés, et un nombre significatif d'entre eux restent dans des services pour enfants bien après l'âge de 18 ans. Les études ont aussi pointé des manquements dans la politique de passage [186,188], une expérience mitigée du passage lorsque celui-ci a lieu [186,189], une pénurie de services pour adultes avec TDAH [190], et le manque d'expertise sur le TDAH des cliniciens pour adultes [3,191]. Il y a donc un besoin urgent d'organiser une approche combinée et multi-facettes du passage associant des lignes directrices spécifiques et un financement pour la formation des cliniciens pour garantir que ceux qui nécessitent la poursuite d'une prise en charge passeront avec succès vers des services pour adultes.

### 5.3 TDAH à début tardif?

De récentes études longitudinales ont souligné qu'outre le début typique du TDAH dans l'enfance, avec des critères de diagnostic totalement remplis avant l'âge de 12 ans, on pouvait rencontrer des cas où le début de l'ensemble des symptômes se situait au-delà de cet âge [104,189,190]. Ces résultats sont soumis à controverse à cause de sérieux problèmes méthodologiques [192,193], pourtant la grande majorité de ces cas à début tardif semblent bien remplir le critère de d'âge de début du DSM-5 pour plusieurs symptômes à partir de 12 ans [113]. Le début tardif des symptômes a été évalué dans le bras contrôle de l'étude de suivi à long terme MTA (*Multimodal Treatment study of ADHD*). Dans la plupart des cas, d'autres facteurs pouvaient faire écarter les symptômes à début tardif du TDAH et exclure de fait le diagnostic de TDAH [194], parmi lesquels des fluctuations cognitives sans gêne associée, un trouble comorbide, ou les effets de l'abus de substance sur la cognition [192]. Néanmoins, un très petit nombre de cas avec un début à l'adolescence persiste. Une autre étude de cohorte a montré que la majorité des cas apparemment à début tardif avaient des scores de TDAH élevés au moins à une évaluation dans l'enfance, suggérant une mauvaise classification sur la base de leur score à l'âge de 12 ans [195]. Ces cas de score élevé avant 12 ans pourraient ne pas avoir rempli l'ensemble des critères à 12 ans, tout en remplissant les plusieurs critères actuels du DSM-5 dans l'enfance. Une conclusion est que les cliniciens doivent avoir conscience que des cas sub-syndromiques de TDAH dans l'enfance peuvent remplir tous les critères plus tard à l'adolescence. Les cliniciens doivent évaluer méticuleusement le handicap, l'histoire psychiatrique et l'abus de substance lors du

diagnostic et traiter les cas de TDAH apparemment à début tardif [192].

## 6. Dépistage et évaluation diagnostique

### 6.1. Dépistage

Plusieurs outils de dépistage du TDAH chez les adultes sont disponibles. L'outil validé et adopté par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et mis à jour par rapport aux critères du DSM-5 est l'Adult ADHD Self report Rating Scale (ASRS). La version révisée de l'ASRS a été étudiée dans le cadre de soins protocolisés, en population générale et dans un groupe clinique. La sensibilité était de 91,4%, la spécificité 96,0%, AUC 0,94 et VPP 67,3% [196]. La précédente version de l'ASRS a été traduite dans de nombreuses langues (cf. <http://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/asrs.php>). La *Wender Utah Rating Scale* évalue en plus du TDAH un large éventail de symptômes qui accompagnent souvent le TDAH ou sont comorbides. Plusieurs autres échelles reprennent les 18 items définis dans le DSM-5 pour diagnostiquer le TDAH (Tableau 2).

Une question centrale est de déterminer qui devrait être dépisté pour le TDAH. En général, puisque la caractéristique principale du TDAH chez l'adulte est d'être un trouble chronique ressemblant à un trait qui émerge dans l'enfance ou le début de l'adolescence, toute personne présentant cet aspect clinique devrait être dépistée [2]. Cela devrait inclure tous ceux qui ont une histoire chronique d'inattention, de nervosité ou de comportements impulsifs, mais aussi ceux qui présentent une instabilité émotionnelle. Devraient être dépistés certains groupes ciblés qui ont des taux de TDAH significativement augmentés, tels que les apparentés de patients avec TDAH, et ceux avec une histoire chronique de troubles du comportement, tout trouble mental chronique comprenant l'anxiété, la dépression, la cyclothymie, un trouble de la personnalité, un trouble bipolaire, des abus de substances, des maladies physiques multiples [146], et enfin ceux suivis par le système judiciaire [197].

### 6.2. Évaluation diagnostique

L'utilisation d'un entretien semi-structuré est conseillé pour l'évaluation à visé de diagnostic, comme le *Diagnostic Interview for ADHD in adults* 2ème édition (DIVA 2.0) [198], basé sur les critères du DSM-IV-TR. La DIVA 2.0 a été traduite en 19 langues et est accessible en ligne gratuitement ([www.divacenter.eu](http://www.divacenter.eu)). La *Conner's Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV* (CAADID) a été validée en Anglais et en Espagnol. La DIVA 2.0 a été validée dans deux échantillons européens [81,199] et est de plus en plus utilisée dans la recherche internationale. L'application DIVA 2.0 est disponible sur Apple Store et Google Store. La mise à jour de la DIVA 2.0 vers les critères du DSM-5 est en cours (DIVA-5). Deux nouvelles versions de la DIVA-5 sont disponibles: DIVA-5-ID (*Intellectual Disability*) pour les patients avec une déficience intellectuelle, et la Young-DIVA pour les enfants et les adolescents. L'ACE+ (<http://www.psychology-services.uk.com/resources.htm>) est un autre entretien semi-structuré à visée de diagnostic pour les adultes (à partir de 16 ans). L'ACE+ évalue les symptômes cardinaux du TDAH à l'âge adulte et dans l'enfance, le handicap fonctionnel qui en résulte, et la présence de troubles associés. L'ACE+ est disponible en ligne en 7 langues et d'autres traductions sont en cours. Le Tableau 2 présente ces outils et d'autres encore.



**Tableau 2.** Échelles et entretiens en accès gratuit pour l'évaluation diagnostique du TDAH à l'âge adulte.

Échelles <sup>a</sup>	
Adult ADHD Self-Report Scale	Développé par l'OMS; version à 6 items basée sur le DSM-5 (ASRS) existe en plusieurs langues: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470397/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470397/</a>
Wender Utah Rating Scale	<a href="https://www.thecalculator.co/health/Wender-Utah-ADHD-Rating-Scale-Calculator-858.html">https://www.thecalculator.co/health/Wender-Utah-ADHD-Rating-Scale-Calculator-858.html</a>
Entretiens diagnostiques <sup>b</sup>	
DIVA-5	Entretien diagnostique structuré pour le TDAH chez l'adulte; selon le DSM-5; 19 langues <a href="http://www.divacenter.eu">www.divacenter.eu</a> Entretien semi-structuré pour le TDAH chez l'adulte: <a href="https://www.psychology-services.uk.com/adhd.htm">https://www.psychology-services.uk.com/adhd.htm</a>
ACE+	

<sup>a</sup>Autres échelles sans accès gratuit: *Conners Adult ADHD Rating Scale* (CAARS) et *Adult ADHD Investigator Rating Scale* (AISRS).

<sup>b</sup>Autres entretiens sans accès gratuit: *Conners Adult ADHD Diagnostic Interview* (CAADID) et *Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale* (ACDS).

### 6.3. Le processus d'évaluation du TDAH et de la comorbidité

Le diagnostic de TDAH est basé sur une évaluation minutieuse et systématique des symptômes et du handicap associé sur la vie entière. Au coeur de ce processus réside l'évaluation du début des symptômes dans l'enfance et les symptômes actuels, et leur présence handicapante dans au moins deux contextes (école, travail, maison, relations interpersonnelles). Des informations collatérales, par des membres de la famille et un conjoint, sont utiles pour cette évaluation sur la vie entière. Il est important de reprendre complètement l'histoire des diagnostics psychiatriques et physiques, et les antécédents familiaux de problèmes neurologiques et psychiatriques. Un potentiel intellectuel élevé doit être pris en compte comme une variable modératrice dans l'évaluation puisque le TDAH est sous-diagnostiqué chez les patients à QI élevé à cause des stratégies compensatrices qu'ils ont mis en place [200]. Les cliniciens doivent être conscients que les adultes avec TDAH et à haut fonctionnement intellectuel peuvent présenter un tableau atypique de gêne fonctionnelle dans leur vie quotidienne. Des stratégies d'adaptation ou de compensation peuvent être développées qui masquent les problèmes comportementaux les plus visibles du TDAH [150]. Certains peuvent trouver un emploi bien adapté à leur profil symptomatique. Enfin, la performance cognitive et les symptômes attentionnels du TDAH sont sensibles à la sillance des tâches [151,152]. Ces personnes avec un TDAH peuvent exceller dans certains aspects de leur vie mais rester gênées dans d'autres, telles que des tâches routinières ou banales comme payer des factures, s'occuper de leur maison, ou développer des relations sociales stables. Les problèmes peuvent inclure une détresse morale causée par les symptômes tels que la nervosité mentale et physique, les troubles du sommeil, et l'instabilité émotionnelle, ainsi que l'utilisation de drogues comme le cannabis ou l'alcool pour réduire ces symptômes.

Les diagnostics cliniques chez l'adulte peuvent ne pas être portés par manque de connaissances sur le TDAH des praticiens et en raison de la fréquence élevée des troubles psychiatriques comorbides [201]. Le taux de comorbidité sur la vie entière est de 60 à 80%. La présence d'au moins trois diagnostics est associée à un risque dix fois plus élevé d'avoir un TDAH dans une population étudiée sur vingt pays [3]. Avant de débiter la prise en charge, il est nécessaire de lister toutes les comorbidités pour déterminer le meilleur ordre de traitement. Dans leur étude Fayyad et al. ont analysé les données sur le TDAH et les comorbidités de 26.744 patients [202]. Les adultes avec TDAH étaient 23% à avoir une comorbidité, 14% à en avoir 2, et 14% à en avoir 3. Les taux étaient particulièrement élevés pour un trouble de l'humeur (22%), un trouble anxieux (34%), des abus de substances (11%) et un trouble du comportement (15%).

La comorbidité psychiatrique est une dimension clinique importante de l'hétérogénéité du TDAH et un facteur qui contribue à la persistance du TDAH à l'âge adulte [203,204]. Il est important, dans le diagnostic du TDAH mais aussi pour cibler correctement les traitements, d'identifier l'anxiété, les troubles somatique, de l'humeur, de l'alimentation, du sommeil et les abus de substances en plus de la personnalité, la présence de tics ou un spectre autistique [205]. Les adultes avec TDAH ayant souvent une faible estime d'eux-mêmes, une humeur basse, une labilité de l'humeur et une irritabilité, ces symptômes peuvent être confondus avec une dysthymie, une cyclothymie, un trouble bipolaire ou un trouble limite de la personnalité. De plus, les changements d'humeur dans la journée sont banals dans le TDAH et reflètent une humeur mal régulée mais globalement normale, et pas des états plus sévères de dépression et d'élation comme dans un trouble bipolaire. L'instabilité chronique de l'humeur pourrait faire partie du syndrome central du TDAH [206,207]. Le TDAH et le trouble limite de la personnalité ont en commun des symptômes d'impulsivité, d'instabilité de l'humeur, d'accès de colère et le sentiment d'ennui [158,208,209]. Chez les patients avec TDAH, l'impulsivité et la colère sont généralement de courte durée et irréflechies plutôt que dirigées. Les conflits dans les relations, les idées suicidaires, l'auto-mutilation, les perturbations de l'identité et les sentiments d'abandon sont généralement moins intenses que dans le trouble limite de la personnalité. Néanmoins, les différences peuvent ne pas être nettes parce que ces symptômes sont chroniques et revêtent l'aspect d'un trait dans les deux cas [210].

Le TDAH chez l'enfant est aussi associé à des taux plus élevés de trouble neurodéveloppementaux comme le trouble du spectre autistique, la dyslexie, le trouble de l'acquisition de la coordination dont on pense qu'ils s'expliquent par des facteurs génétiques recouvants [211]. De telles comorbidités neurodéveloppementales sont moins étudiées chez les adultes, mais sont d'observation courante en clinique et peuvent conduire à des handicaps. Puisque l'ordre des traitements dépend de la présence et de la sévérité des troubles comorbides, leur évaluation est un aspect central du processus de diagnostic du TDAH, en utilisant des approches de diagnostic clinique appropriées.

### 6.4. TDAH et criminalité

La prévalence du TDAH est augmenté dans les population judiciaires par rapport à la population générale [212], et le risque de criminalité est augmenté chez les individus avec TDAH et particulièrement chez eux présentant des troubles comorbides comme le Trouble: Opposition avec Provocation, le Trouble des Conduites, le mésusage de substances et la trouble antisocial de la

personnalité [213]. Une méta-analyse de 42 études de 15 pays rapporte une prévalence cinq fois plus élevée de TDAH chez les jeunes emprisonnés (30%) et une prévalence dix fois plus élevée dans les adultes emprisonnés (26%) par rapport à la population générale [214]. A l'aide d'entretiens cliniques à visée diagnostique, la prévalence du TDAH chez les prisonniers est de 25,5% sans différence significative selon le sexe et l'âge [214]. Par rapport aux détenus sans TDAH, ceux avec TDAH ont des taux plus élevés de morbidité psychiatrique incluant le mésusage de substances, des délits commis plus précocement, des actes plus violents, une tendance à la récidive criminelle et des agressions en institution plus fréquentes et sévères [215,216].

## 7. Traitement

### 7.1. Traitements efficaces

Le traitement des adultes avec TDAH doit adopter une approche multimodale et multidisciplinaire, incluant la psycho-éducation, la pharmacothérapie, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et le coaching du TDAH qui sont toutes discutées dans cet article. Idéalement, le programme thérapeutique implique aussi le conjoint du patient, sa famille ou ses proches, et peut faire appel dans certains cas à une thérapie systémique (familiale) en cas de perturbation sévère des relations et du fonctionnement familiaux.

### 7.2. Accent sur le traitement du TDAH avec comorbidités

Le rapport le plus récent sur les 20 enquêtes nationales ou régionales conduites par l'Organisation Mondiale de la Santé a collecté des données sur le TDAH et les comorbidités de 26.744 patients [202]. Les adultes avec TDAH étaient 23% à avoir une comorbidité, 14% à en avoir 2, et 14% à en avoir 3. Les taux étaient particulièrement élevés pour un trouble de l'humeur quelconque (22%), un trouble anxieux quelconque (34%), des abus de substances (11%) et un trouble du comportement quelconque (15%). Le traitement du TDAH est souvent instauré dans ce contexte de troubles co-occurents.

Avant le début du traitement, toutes les comorbidités doivent être listées pour pouvoir déterminer avec le patient le meilleur ordre des traitements. En général, la priorité est donnée au trouble le plus grave. Par exemple, psychose, trouble bipolaire, abus de substance, dépression sévère et anxiété sévère sont très habituellement en premier. Les troubles de l'humeur et anxieux plus modérés et l'instabilité émotionnelle répondent au traitement du TDAH et peuvent être traités dans le même temps. Les abus d'alcool et de drogues devraient être stabilisés mais peuvent être traités en même temps que le TDAH.

### 7.3. Psycho-éducation du TDAH

Le consensus entre les recommandations de bonne pratique et la nécessité de travailler sur la base d'une approche thérapeutique multimodale et informée font de la psycho-éducation la première étape d'une prise en charge standard [217]. Une étude ouverte et un essai clinique randomisé ont montré que les patients et les proches qui avaient suivi un programme structuré de psycho-éducation avaient accru leur connaissance sur le TDAH, avaient amélioré leurs relations et leur bien-être psychologique [218,219].

## 7.4. Traitement médicamenteux du TDAH

### 7.4.1. Introduction aux traitements médicamenteux

La première déclaration de consensus Européen [1] plaçait les psychostimulants (méthylphénidate et dexamphétamine) en premier ligne des traitements du TDAH chez l'adulte [1,184,220], en raison de leur efficacité modérée à élevée et supérieure à celle de l'atomoxétine (ATX) et d'autres molécules non-psychostimulantes [2]. Pourtant, il n'y avait pas d'étude face-à-face pour apporter une comparaison robuste des différences d'efficacité [221]. La lisdexamfétamine (LDX), une spécialité à libération prolongée de dexamphétamine, a été commercialisée dans plusieurs pays Européens. Après une revue systématique de la littérature, une méta-analyse en réseau par Samuele Cortese et al. comparant l'efficacité et la tolérabilité des médicaments pour le TDAH chez les enfants, les adolescents et les adultes a montré que le premier choix pharmacologique était le méthylphénidate chez les enfants et les adolescents, et les amphétamines chez les adultes [222]. En fait chez les adultes, les amphétamines n'étaient pas seulement les produits les plus efficaces, selon l'avis des cliniciens ou des patients, mais ils étaient aussi mieux tolérés que le méthylphénidate et les seuls produits avec une meilleure acceptabilité que le placebo.

### 7.4.2. Homologation

Les traitements homologués par le TDAH chez les adultes sont plus variés qu'en 2009 [1] reflétant une plus grande compréhension du TDAH et les efforts pour commercialiser des produits en Europe. Au Danemark, Irlande, Norvège, Suède, Suisse, Pays-Bas et Royaume-Uni, la plupart des molécules peuvent être prescrites soit avec une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) complète (par exemple, Medikinet®, Strattera®, Elvanse®) soit avec une autorisation transitoire (par exemple, Concerta) soit encore hors AMM mais avec le soutien de lignes directrices nationales. Le dexmethylphénidate (Focalin®) n'est homologué qu'en Suisse. Dans d'autres pays, un échantillon limité de traitements est accessible et remboursé par l'État et d'autres peuvent être prescrits hors AMM. Dans d'autres pays encore (par exemple, Grèce, Slovaquie, Pologne), très peu de traitements sont accessibles avec une prescription hors AMM réservée au secteur privé. L'*European Network on Adult ADHD* (ENAA) et la section de l'EPA pour les troubles neurodéveloppementaux tout au long de la vie (*Neurodevelopmental Disorders Across the Lifespan*, NDAL) recommandent fortement que des traitements basés sur les preuves pour le TDAH de l'adulte soient homologués et mis à disposition dans tous les pays Européens.

### 7.4.3. Efficacité et effets indésirables des stimulants

Les méta-analyses d'essais randomisés contrôlés ont démontré l'efficacité des stimulants et de l'ATX dans la réduction des symptômes du TDAH chez l'adulte [223-227]. Les différences standardisées entre les moyennes (*Standardized Mean Differences*, SMD) vont de 0,4 à 0,7, les stimulants montrant une meilleure efficacité que l'ATX [224]. Le plus long essai randomisé contrôlé chez les adultes a montré une persistance de l'efficacité du méthylphénidate après un an [228]. Les données des registres nationaux suggèrent un bénéfice à long terme. Si ces études ne sont pas définitives puisqu'il n'y a ni randomisation ni contrôles, elles montrent les bénéfices sociétaux "dans la vraie vie" des traitements du TDAH. Elles montrent, pendant la prise du traitement, une forte réduction des accidents de la circulation et des taux de mortalité [132,229], des condamnations criminelles [230], des comportements suicidaires [231], des récidives violentes

[230], de la dépression [232] et du mésusage des substances [233]. Des études similaires sur les antidépresseurs ne rapportent aucun effet, suggérant que ces effets sont spécifiques des traitements du TDAH.

Une méta-analyse en 2011 [225] montrait que le méthylphénidate (dose moyenne 41,2 à 82 mg/jour) avec un effet modéré sur les symptômes du TDAH avec des effets importants observés pour des doses >77,4 mg/jour. Le méthylphénidate à libération immédiate a une durée d'action courte, de 4 heures au maximum. Les formes à libération prolongée ont été développées pour des raisons de mauvaise compliance due à la nécessité de prendre le traitement plusieurs fois par jour, avec des durées d'action allant de 6 à 12 heures.

La posologie de dexamphétamine à libération immédiate s'étend de 5 à 60 mg/jour [220]. La lysdexamphétamine (LDX) a un profil à libération lente donnant un risque d'abus relativement faible [234]. La LDX peut être prise une seule fois par jour avec une durée d'action allant jusqu'à 14 heures [235]. Trois études randomisées contrôlées ont montré des effets importants sur les symptômes du TDAH [236-238] jusqu'à SMD = 0,97 [239], comparable au méthylphénidate. La sécurité et la tolérabilité sont similaires à celles des autres psychostimulants [240,241].

Les effets indésirables principaux des stimulants sont l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, la réduction de l'appétit et du sommeil [242-245]. La fréquence cardiaque, la tension artérielle, les problèmes de sommeil et le poids sont donc évalués avant l'instauration du traitement et surveillés ensuite au moins deux fois par an. Les problèmes cardiaques sérieux sont rares [243,246,247] avec des risques d'infarctus du myocarde, d'arrêt cardiaque, d'arythmie ventriculaire ou d'accident vasculaire cérébral n'allant pas au-delà d'une augmentation de 0,2 à 0,4% dans une étude [2480]. Le méthylphénidate peut déclencher des arythmies sur une cardiopathie congénitale [249]. Le consensus est la prudence chez des patients avec des problèmes cardiaques connus, mais les risques sont faibles.

#### 7.4.4. Atomoxetine

L'ATX a une efficacité modérée sur les symptômes du TDAH (SMD: -0,33 à -0,40) [227]. L'action débute après 1 à 2 semaines, et les effets complets peuvent prendre jusqu'à 6 mois pour être atteints [250]. Si la rapidité de l'efficacité n'est pas indispensable, l'ATX peut être un bon choix pour les patients à haut risque qui ont besoin de contrôler leurs symptômes du TDAH [251].

L'indication de l'ATX en première intention chez les toxicomanes est encore débattue, certains experts préférant les psychostimulants plus rapides d'action et avec une efficacité a priori plus grande [252]. Par le passé, on craignait que les stimulants augmentent le risque d'abus de substances mais il est maintenant bien établi sur une quantité importante de données que l'abus de substances diminue en fait pendant la prise du traitement psychostimulant [233,253].

L'ATX peut être un bon choix en cas d'anxiété co-occurente qui pourrait être aggravée par les stimulants. Une étude randomisée contrôlée chez des adultes avec TDAH et un Trouble: Anxiété Sociale<sup>4</sup> comorbide a montré une efficacité sur les deux diagnostics [254]. L'ATX ne semble pas être efficace pour le traitement de la dépression comorbide chez les adolescents [255].

#### 7.4.5. Guanfacine et clonidine

En Europe, la guanfacine à libération prolongée (GXR), un agoniste alpha-2 adrénergique, est homologuée pour le traitement des enfants et des adolescents avec TDAH pour lesquels les stimulants ne sont pas adaptés, mal tolérés ou ont été inefficaces [256,257]. Aux USA, la guanfacine à libération immédiate est homologuée pour les enfants et les adultes avec TDAH (en monothérapie ou associée aux stimulants). Il faut remarquer l'absence d'essai randomisé contrôlé chez les adultes pour étayer la prescription de GXR dans ce groupe d'âge, une seule étude utilisant soit le GXR soit le placebo en plus d'un traitement stimulant n'a pas montré une efficacité supplémentaire. L'efficacité des deux traitements ne pouvait être distinguée [258]. La clonidine à libération prolongée a été homologuée aux USA pour le traitement du TDAH chez les 6-17 ans en monothérapie ou en thérapie ajoutée aux stimulants. Des essais randomisés contrôlés avec la clonidine à libération prolongée [259,260] et à libération immédiate [261,262] ont été réalisés chez les enfants et les adolescents, mais aucune chez les adultes.

#### 7.4.6. Bupropion

Les résultats du petit nombre d'études chez l'adulte avec le bupropion sont contradictoires. Des résultats positifs ont été rapportés avec les doses plus élevées (400 à 450 mg/jour) [263,264]. Eu égard aux preuves limitées, le bupropion doit être réservé aux patients qui ne tolèrent pas les autres traitements du TDAH.

#### 7.4.7. Autres molécules

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline tels que la reboxétine peuvent être une alternative à l'ATX [265,266]. Les preuves sont limitées concernant les antidépresseurs tricycliques [267,268]. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ne sont pas efficaces pour traiter le TDAH [229,230,269]. Le modafinil, une molécule stimulante de l'éveil utilisée dans la narcolepsie, n'a pas montré d'efficacité dans le traitement du TDAH dans une étude de phase 3 avec un taux important d'effets indésirables (86%) et de sorties d'étude (47%) probablement en raison de posologies excessives (210 à 510 mg/jour) [270].

#### 7.4.8. Préoccupations sur la sûreté à long terme

A ce jour, il n'y a aucune preuve de risques significatifs à long terme associés aux stimulants. Le PET-Scan objective une plus grande disponibilité du transporteur actif de la dopamine (DAT) au niveau striatal chez les patients traités par stimulants<sup>5</sup> [271]. Les implications cliniques de cette régulation positive (*up-regulation*) ne sont pas claires. La toxicité potentielle sur les valves cardiaques des molécules avec une action agoniste sur les récepteurs 5-HT2B a été évoquée [272] pour le méthylphénidate et la guanfacine. D'autres ont discuté l'intérêt d'échocardiographies systématiques avant un traitement avec une molécule avec une toxicité valvulaire potentielle [273]. Ce risque n'est pas corroboré, et avec d'autres nous ne recommandons pas d'échocardiographie systématique [184,252,274] sauf au 3ème âge (> 50 ans) [167].

#### 7.4.9. Traitements psychotropes combinés

Le fort taux de comorbidité psychiatrique dans le TDAH de l'adulte nécessite régulièrement des traitements psychotropes

<sup>4</sup> Note du Traducteur: Le DSM-5 utilise indifféremment les termes de Trouble: Anxiété Sociale et de Trouble: Phobie Sociale (300.23).

<sup>5</sup> Note du Traducteur: Les patients étaient traités pendant un an par méthylphénidate (environ 1mg/kg/j).

combinés [275]. Dans ces cas, il faut évaluer le risque d'une possible interaction entre deux médicaments ce qui inclut:

- les inhibiteurs de la monoamine oxydase sont généralement contre-indiqués à cause du risque d'une poussée hypertensive;
- les interactions médicaments via les enzymes CYP ne sont pas inhabituelles même si le méthylphénidate est principalement métabolisé par le foie. Les amphétamines sont principalement métabolisées par le système enzymatique CYP-2D6 avec un risque d'interaction médicamenteuse (inhibiteurs ou inducteurs de ce système enzymatique, comme la fluoxétine et la paroxétine) [276].
- les médicaments qui agissent sur le système noradrénergique, incluant certains antidépresseurs (par exemple, duloxétine et venlafaxine), auront un effet additif pouvant augmenter le risque d'hypertension et d'autres événements cardiovasculaires.
- métabolisée par le complexe enzymatique CYP-2D6, les taux d'ATX peuvent augmenter en cas d'association avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (par exemple, fluoxétine et paroxétine) [277].

## 7.5. Cas particuliers de traitements pharmacologiques

### 7.5.1. TDAH associé à un trouble bipolaire de l'humeur

Une étude de pharmaco-épidémiologie a montré que le méthylphénidate en mono-thérapie augmentait le risque de virage maniaque (Hazard Ratio = 6,7) chez des patients bipolaires. Néanmoins, en association avec un stabilisateur de l'humeur, ce risque est ramené à 0,6 [278]. Ceci va dans le sens de la recommandation habituelle de traiter le TDAH de patients bipolaires avec des stimulants tant qu'ils prennent aussi un stabilisateur de l'humeur.

### 7.5.2. TDAH associé à un abus de substances

Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés chez les adultes a montré que la plupart des traitements pour le TDAH réduisait les symptômes cardinaux du TDAH avec un effet limité sur l'utilisation comorbide de substance [279]. Néanmoins, une large étude sur un registre de suivi Danois a montré la diminution de l'utilisation de substance lorsque les patients avec TDAH prenaient du méthylphénidate [280]. Des essais randomisés contrôlés récents ont montré un effet plus important de doses plus élevées de sels d'amphétamines à libération prolongée (Adderall XR<sup>®</sup>) ou de méthylphénidate OROS (Concerta<sup>®</sup>) associées à une Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC) que des doses plus faibles [281,282]. L'intérêt des doses élevées est étayé par une étude pharmaco-épidémiologique en Suède montrant que les doses plus élevées de méthylphénidate étaient associées à une adhésion au traitement à long terme chez les patients avec TDAH et abus de substances [283]. Les psychostimulants à libération immédiate doivent être évités chez les patients avec TDAH et abus de substance, alors que le méthylphénidate OROS et la LDX ont un plus faible potentiel d'abus [284]. D'autres recommandations pour traiter un abus de substances comorbide sont données par Bolea-Alamanac et al. [184], et dans la récente déclaration de consensus international sur le diagnostic et le traitement des abus de substances avec TDAH comorbide [285]. Ce document mentionne que l'utilisation d'un traitement psychostimulant ne précipite pas l'apparition d'un abus de substances chez les adultes sans antécédent addictologique [286]. Et chez les patients avec abus de substances, le traitement du TDAH peut être utile pour réduire les

symptômes du TDAH sans aggraver l'abus de substances, et ne doit pas être écarté [287].

### 7.5.3. Amélioration cognitive chez les étudiants

La population étudiante constitue un autre groupe dans lequel le TDAH doit être dépisté. Cela parce qu'on sait que le TDAH perturbe de manière spécifique le niveau d'instruction. En outre, il a été souligné que les risques génétiques du TDAH se chevauchent avec ceux des résultats scolaires [28]. Parmi les étudiants avec TDAH on trouve aussi ceux qui ont des difficultés spécifiques d'apprentissage [288] et des problèmes de santé mentale [202]. Dans les pays où les psychostimulants sont largement prescrits, certains s'inquiètent que des étudiants puissent chercher à obtenir un diagnostic de TDAH pour se voir prescrire des psychostimulants dans le seul but d'améliorer les capacités cognitives. Les études montrent que le mésusage et le détournement des psychostimulants n'est pas inhabituel même si la majorité des étudiants utilisent leur traitement conformément aux prescriptions médicales [289]. Une attention particulière doit être portée afin de diagnostiquer et traiter correctement les étudiants avec TDAH, et réduire les risques de détournement.

### 7.5.4. Grossesse et allaitement

On dispose encore de peu d'informations sur les effets des traitements pour le TDAH sur le fœtus et le nouveau-né [290]. Des études en population générales montrent que la prise de méthylphénidate et d'amphétamine pendant la grossesse n'est pas associée à des taux plus élevés de malformation congénitale [291-293]. L'augmentation du risque de malformation cardiaque est faible avec le méthylphénidate (RR = 1,28; IC95=[0,94; 1,74]) et nul avec l'amphétamine. Il n'est pas exclu que le méthylphénidate et l'atomoxétine soient associés à une augmentation du risque de fausse-couche [294,295] même si plusieurs facteurs confondants, comme la jeunesse ou le désavantage social, peuvent expliquer cette association [296]. Une autre étude qui reste à répliquer, montre que la prise de psychostimulant pendant la grossesse est associée au risque de fausse-couche avec la même intensité que le diagnostic de TDAH lui-même [295]. Il faut peser les effets indésirables potentiels sur le fœtus d'une exposition in utero du traitement pendant la grossesse et les risques associés à une interruption brutale d'une grossesse chez des femmes avec TDAH [184,297,298]. Chaque cas individuel doit être examiné et prendre en compte les risques liés à la poursuite et à l'arrêt du traitement.

Les amphétamines pourraient être préférables aux autres médicaments. Certains ne comptent même pas l'ATX en raison de l'absence de données de sécurité [299,300]. Le méthylphénidate paraît sûr pendant l'allaitement. Les quantités de médicament excrétés dans le lait maternel, et absorbé par le nourrisson, sont très faibles (avec un dose relative (*Relative Infant Dose*, RID) inférieure à 1%) [290,299] sans qu'aucun effet indésirable en lien avec la molécule ait été rapporté. L'ATX, la guanfacine et la clonidine ne peuvent pas être recommandées pendant l'allaitement [299] puisque les conséquences sont nettement méconnues [301-303]

Jusqu'à ce jour, aucun effet indésirable n'a été rapportée chez les nourrissons de mères traitées par LDX ou dexamphétamine (RID allant de 4 à 10,6%). Certains rapports évoquent une suppression de la sécrétion de prolactine chez les parturientes par la dexamphétamine, mais les conséquences cliniques ne sont pas claires [304]. Le niveau de bupropion dans le lait maternel est faible, ce qui va dans le sens d'une sûreté relative. Il faut noter deux cas de convulsions chez des nourrissons allaités par leurs mères traitées par bupropion [305].

### 7.5.5. TDAH et problèmes de sommeil

La majorité des enfants et adultes avec TDAH présente un trouble du rythme circadien avec retard à l'endormissement [306-308]. La méta-analyse de neuf études portant sur les effets des stimulants sur le sommeil chez les enfants et les adolescents a montré qu'ils peuvent conduire à une plus grande latence d'endormissement, à une efficacité moindre du sommeil et à une durée de sommeil plus courte [309]. Des résultats similaires ont été rapportés chez l'adulte [310]. Une titration soignée des stimulants et une psychoéducation pour une optimisation du sommeil peuvent améliorer la qualité du sommeil, probablement en raison d'une meilleure structuration de la partie diurne, du maintien d'une activité physique régulière et d'une amélioration de l'humeur [198, 309, 311]. Chez les enfants avec TDAH et insomnie chronique, la mélatonine avance l'heure d'endormissement et augmente la durée du sommeil [312]. Un essai ciblant l'insomnie chez les adultes avec TDAH est en cours et l'expérience clinique va aussi dans le sens de l'efficacité de la mélatonine le soir et d'une lumbinothérapie le matin [308]. Le traitement de l'insomnie doit toujours commencer par une éducation à l'hygiène du sommeil et à l'optimisation du traitement stimulant ou non stimulant du TDAH [311]. Une faible dose de méthylphénidate à libération immédiate (habituellement 5 mg) prise en soirée peut réduire l'activité mentale incessante permettant l'endormissement chez certains.

### 7.6. Thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et coaching pour le TDAH

Bien que le traitement pharmacologique du TDAH soit très efficace, de nombreux patients continuent d'éprouver des symptômes importants et une altération fonctionnelle au quotidien. Des preuves empiriques provenant de nombreuses études non contrôlées, de plus de dix essais contrôlés randomisés et d'une méta-analyse ont montré que la TCC chez les adultes, en groupe ou individuelle, réduit les symptômes cardinaux du TDAH, les symptômes associés comme la dysrégulation émotionnelle, l'anxiété et la dépression, ainsi que les impacts fonctionnels négatifs dans différents domaines de la vie quotidienne [228,313–315]. La TCC est conseillée dans une approche multimodale de traitement et en complément d'un médicament, car les recherches actuelles ne soutiennent pas pleinement son efficacité en tant que traitement unique du TDAH chez l'adulte [274, 316–318]. La plupart des études contrôlées ont été réalisées sur des patients prenant un médicament contre le TDAH et ont montré un effet thérapeutique supplémentaire significatif [313, 318-322]. La plus grande étude multicentrique contrôlée sur la TCC à ce jour a démontré que les interventions psychologiques donnent de meilleurs résultats lorsqu'elles sont combinées avec le méthylphénidate par rapport aux interventions psychologiques chez des patients non médicamenteux [228]. Dans une revue systématique de 51 interventions pharmacologiques et non pharmacologiques [316], la plus forte proportion d'amélioration (83%) concernait les patients recevant un traitement combiné. Cependant, la TCC peut être la meilleure option chez les adultes avec TDAH qui ne désirent pas ou ne tolèrent pas un traitement pharmacologique.

Dans toutes les études, le traitement par TCC présente certaines caractéristiques constantes, tant dans la forme que dans le contenu. Toutes les approches sont très structurées. La plupart reposent sur des manuels et la psychoéducation est la première étape. La plupart des programmes sont basés sur les compétences et se concentrent sur les compétences organisationnelles et de gestion du temps, la régulation ou le contrôle émotionnels, les compétences de résolution de problèmes, la compétence prosociale et les stratégies pour améliorer la gestion de l'attention et de

l'impulsivité. Outre les interventions comportementales qui obligent les patients à essayer et à répéter dans la vie quotidienne les techniques suggérées au cours de la séance de thérapie, les programmes incluent des stratégies cognitives, telles que l'identification des pensées automatiques négatives, des méthodes pour traiter les «erreurs de pensée» et l'introduction de techniques de restructuration cognitive [323]. Il y a de plus en plus de preuves que les distorsions cognitives et les schémas cognitifs dysfonctionnels, liés à une accumulation d'expériences négatives au cours de la vie, associés aux symptômes du TDAH contribuent à des résultats fonctionnels négatifs et conduisent à un comportement d'évitement, à une orientation vers l'échec, à une réduction de l'efficacité personnelle, à la procrastination, à des symptômes dépressifs et à de l'anxiété [324–326]. En outre, la plupart des programmes soulignent l'importance d'inclure des proches dans le processus thérapeutique afin de réduire les interactions dysfonctionnelles et la stigmatisation associées aux symptômes du TDAH.

Le coaching ou le mentorat est un dérivé du paradigme cognitivo-comportemental impliquant le développement d'un partenariat collaboratif. Le coaching a pour objectif de fournir une structure, un soutien et des informations en retour pour renforcer les compétences de la vie courante et modifier les conséquences négatives liées au TDAH dans la vie quotidienne [217 327 328]. Mais il n'y a pas de méthodologie standard et le processus de coaching varie considérablement, y compris les contacts face-à-face, les appels téléphoniques et / ou les contacts par courrier électronique. À ce jour, il n'y a pas d'études contrôlées évaluant l'efficacité du coaching en tant que moyen thérapeutique dans le traitement des adultes atteints de TDAH. Néanmoins, des données préliminaires d'études non contrôlées vont dans le sens de résultats positifs [327,328]. De même, la thérapie cognitive basée sur la conscience (TACM) chez les adultes atteints de TDAH pourrait être efficace [329–331].

## 8. Coût et rentabilité

En raison de son important impact sur le fonctionnement général, le TDAH aura probablement de graves conséquences économiques pour les enfants, les familles et la société. Les études de coûts sont encore limitées en ce qu'elles n'examinent généralement qu'un seul aspect des coûts, par exemple «du point de vue d'un grand fonds d'assurance maladie allemand» [332]. En particulier pour les adultes avec TDAH, les estimations devraient inclure non seulement les coûts directs (coûts du travail, des fournitures et du matériel nécessaires pour des services de soins directs aux patients), mais aussi les coûts indirects (principalement liés à la perte de productivité) tels que les coûts pour la famille, les coûts liés au handicap au travail, des coûts liés aux accidents [333], du tabagisme et du mésusage de substances, ainsi que des coûts liés à l'implication au système de justice pénale.

Les coûts directs ont été évalués [334–336], mais dépendent fortement du système de soins et du type de couverture sociale fournie. Par conséquent, ces estimations, bien que potentiellement utiles pour comparer des troubles au sein d'un même système de santé, ne devraient pas être généralisées à des contextes différents. L'approche la plus complète de calcul des coûts totaux du TDAH dans le registre central des services psychiatriques du Danemark (*Danish Psychiatric Central Register*) a montré que le poids économique du TDAH est considérable et qu'il incombe à la fois à l'individu et à l'État [337].

Outre les coûts (directs ou indirects) du TDAH, il existe également une question de rentabilité pour le traitement du TDAH. Celle-ci consiste en premier lieu à déterminer si le traitement d'un trouble est utile par rapport aux solutions de rechange en termes

d'allocation de fonds de soins de santé, et en second lieu quelle intervention sur le TDAH présente le plus grand avantage au moindre coût. Dans le premier cas, on peut argumenter que le TDAH chez l'adulte est une maladie rentable à traiter du point de vue sociétal en raison de l'efficacité et du coût relativement bas des médicaments utilisés [224,338]. Pour le second cas, il existe des preuves cohérentes chez les enfants et les adolescents avec TDAH [339–343] de la rentabilité des pharmacothérapies par rapport à l'absence de traitement ou à une thérapie comportementale [344]. Malheureusement, les recherches sont insuffisantes pour conclure la même chose chez les adultes avec TDAH (Tableau 3).

## 9. Stigmatisation autour du TDAH

Le TDAH est associé à une stigmatisation substantielle et à des mythes [345]. Une étude récente sur la couverture négative du TDAH et de l'autisme dans les journaux flamands a révélé deux fois plus d'articles négatifs que neutres ou positifs sur le TDAH que sur l'autisme [346]. La stigmatisation découle d'un manque de sensibilisation, de préjugés quant à l'étiologie des symptômes (par exemple, une parentalité médiocre, un manque de moralité), de l'incompétence (par exemple, la paresse) et de la dangerosité perçue (par exemple, un comportement imprévisible et potentiellement violent) [347]. Les autres facteurs contribuant à la stigmatisation sont les doutes sur la validité et la fiabilité d'un diagnostic de TDAH, ainsi que l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le scepticisme du public à l'égard des médicaments pour le TDAH. Le statut dans de nombreux pays de médicament à délivrance contrôlée ajoute à la stigmatisation au sein des professionnels de la santé et des médias. La stigmatisation publique du TDAH, ainsi que l'auto-stigmatisation et la stigmatisation de courtoisie (*courtesy stigma*) qui s'en suivent, sont des facteurs de risque sous-estimés pour l'observance du traitement et son efficacité, l'aggravation des symptômes, la satisfaction de la vie et le bien-être mental des personnes atteintes du TDAH [348].

L'auto-stigmatisation a été étudiée chez les enfants et les adolescents et se caractérise par une auto-évaluation négative qui résulte du sentiment de différence par rapport aux pairs. Cependant, certains jeunes sont prêts à lutter contre la stigmatisation en révélant eux-mêmes et de manière ouverte la nature de leur trouble [349]. Une moindre stigmatisation chez les enseignants envers le TDAH chez l'adulte semble être liée à une meilleure connaissance du trouble [350]. Parmi les médecins généralistes du Royaume-Uni, d'Europe et d'Australie, les opinions sont mitigées et souvent peu aidantes quant à la validité du TDAH en tant que concept, au rôle des médicaments et comment la parentalité participe aux symptômes [351]. Un manque de formation a été identifié, parallèlement à la réticence des médecins généralistes à s'impliquer dans la pratique des soins partagés. Si l'on veut améliorer l'accès aux services pour les personnes avec TDAH, il faut nécessairement développer un type de formation ciblée et collaborative [351].

### 9.1. Combattre la stigmatisation

La divulgation de problèmes de santé mentale peut constituer un défi [352], mais un nombre croissant de célébrités ont rejeté la stigmatisation en révélant qu'elles avaient un TDAH et, dans certains cas, étaient traitées pharmacologiquement depuis de nombreuses années (<https://www.additu-demag.com/successful-people-with-adhd-learning-disabilities/>). Ceci est bien sûr bénéfique pour les patients, mais il est fortement recommandé d'inclure la psychoéducation sur le TDAH dans les programmes anti-stigmatisation [347]. Il est à noter que le TDAH adulte est rarement inclus dans les programmes universitaires pour étudiants

en médecine et en psychologie, ou dans la formation de professionnels travaillant dans les services de santé mentale pour adultes. Cela contribue aux idées fausses, au sous-diagnostic et au sous-traitement chez les professionnels [2,3]. Les programmes de psychoéducation doivent cibler toutes les disciplines cliniques à tous les stades du cursus (par exemple des étudiants en médecine, en psychologie et en soins infirmiers, aux professionnels exerçant en soins primaires et secondaires) afin de garantir un repérage, un diagnostic et un traitement appropriés et précoces.

Des lignes directrices internationalement reconnues portent sur l'évaluation, le traitement et la gestion des adultes avec TDAH, ainsi que sur le développement et la mise à disposition de services cliniques [182,184,274,353]. L'absence actuelle d'homologation pour les stimulants chez les adultes dans la plupart des pays européens (mais pas aux États-Unis ni au Canada) n'est pas corroborée par les données disponibles, mais résulte plutôt de considérations obsolètes comme le fait que le TDAH serait un «trouble de l'enfant», de mises en garde par les autorités de régulation vis-à-vis d'effets secondaires cardiovasculaires potentiels et des manipulations commerciales de l'industrie pharmaceutique. En Europe, cette situation pourrait changer dans les années à venir, car les formulations de méthylphénidate et de dexamphétamine sont en cours d'autorisation.

La stigmatisation empêche les patients de demander de l'aide, accroît leur souffrance et leur handicap. Par conséquent, la prise en charge réussie du TDAH par les prescripteurs inclura une prise de conscience de la stigmatisation potentielle pouvant être perçue par le patient lui-même et de ses conséquences sur l'instauration et la poursuite du traitement. Le seul moyen de réduire la stigmatisation qui entoure le TDAH est de mettre en place des systèmes communautaires, de santé et d'éducation en Europe et au-delà, travaillant ensemble à la sensibilisation des professionnels et du public, et en obtenant l'homologation unifiée des médicaments pour le TDAH chez l'adulte.

## 10. Conclusions

Cette déclaration de consensus reflète un accord sur l'état du TDAH mais reste provisoire, par définition. Cela ne nie pas le débat scientifique en cours sur le terrain et les différentes opinions et hypothèses des experts concernant le TDAH chez l'adulte. Pourtant, rien de tout cela amoindrit la légitimité ou la validité du concept, ou des conclusions que l'on peut tirer du niveau actuel de cohérence des preuves. Le TDAH est un trouble neurodéveloppemental et héritable avec une perspective sur la vie entière: commençant dans l'enfance, persistant à l'âge adulte jusqu'à un âge avancé, causant un important retentissement psychosocial, un taux de comorbidité élevé et une morbidité à multiples visages. Il est associée à des niveaux élevés de détresse personnelle et à un poids économique considérable pour la société lorsqu'il n'est pas identifié ni traité. Le DSM-5 a modifié certains des critères facilitant le diagnostic chez les adolescents et les adultes. L'évaluation devrait inclure un compte rendu détaillé de l'histoire développementale, des symptômes et des retentissements actuels et passés du TDAH, ainsi que des comorbidités associées. Pour éviter la sous-déclaration des symptômes, une validation externe est souhaitable à l'aide d'informations collatérales. Un traitement multimodal est nécessaire, comprenant psychoéducation, pharmacothérapie, thérapie cognitivo-comportementale et / ou coaching. Des programmes européens psychoéducatifs pour lutter contre la stigmatisation et informer le public et les professionnels de la santé (mentale) sur les nouvelles connaissances quant à la persistance du TDAH tout au long de la vie entière sont nécessaires pour améliorer et développer les services de diagnostic et de traitement du TDAH chez l'adulte. La



recherche sur la présentation différente du TDAH chez les femmes et sur le traitement du TDAH chez les personnes âgées devrait être poursuivie afin d'améliorer leurs options de traitement.

**Conflits d'intérêt** Kooij, J.J.S.: Aucun conflit d'intérêts. Bijlenga, D.: Aucun conflit d'intérêts. Salerno, L.: Aucun conflit d'intérêts. Jaeschke, R.: Aucun conflit d'intérêts. Bitter, L.: Honoraires ou frais de consultations de EGIS, EGRIS, Eli Lilly, Gedeon Richter, Janssen/Janssen-Cilag, Lundbeck, MedAvante, Pierre Fabre, PSI (CRO) and Servier. Balázs, J.: Aucun conflit d'intérêts. Thome, J.: Aucun conflit d'intérêts. Dom, G.: Aucun conflit d'intérêts. Kasper, S.: Subvention/Soutien à la recherche, frais de consultations et/ou honoraires au cours des trois dernières années d'Angelini, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen, KRKAPharma, Lundbeck, Neuraxpharm, Pfizer, Pierre Fabre, Schwabe and Servier. Nunes Filipe, C.: Aucun conflit d'intérêts. Stes, S.: Investigateur principal avant 2016 dans des études financées par Janssen- Cilag, Lilly et Novartis; honoraires pour des conférences et conseils consultatifs pour Lilly, Novartis, Janssen-Cilag et Shire. Aucun conflit d'intérêt depuis 2016. Mohr, P.: consultant et conférencier pour Eli Lilly, Janssen-Cilag et Lundbeck. Leppämäki, S.: Aucun conflit d'intérêts. Casas, M.: honoraires pour des conférences pour Janssen- Cilag, Bristol-Mayers Squibb, Ferrer- Brainfarma, Pfizer, Lundbeck, Otsuka, Servier, Lilly, Shire, GSK, Rovi et Adamed. Conseil consultatif pour Janssen-Cilag, Lilly et Shire. Bobes, J.: subventions de recherche et/ou consultant, conseil ou conférencier au cours des trois dernières années pour AB-Biotics, Acadia Pharmaceuticals, Casen Recordati, D&A Pharma, Gilead, Ferrer, Hoffman La Roche, Indivior, Janssen-Cilag, Indivior, Lundbeck, Mundipharma, Otsuka, Pfizer, Reckitt-Benckiser, Servier et Shire, financement de recherche du Ministère Espagnol de l'Économie et de la Compétitivité – Centro de Investigación Biomedica en Red area de Salud Mental (CIBERSAM) et Instituto de Salud Carlos III, du Ministère Espagnol de la Santé, des Services Sociaux et de l'Égalité - Plan Nacional sobre Drogas - et du 7ème Programme-Cadre de l'Union Européenne. McCarthy, J.M.: Aucun conflit d'intérêt. Kjems Philipsen, A.: Aucun conflit d'intérêt. Pehlivanidis, A.: Aucun conflit d'intérêt. Niemela, A.: Aucun conflit d'intérêt. Bolea-Alamanac, B.: Honoraires pour une occasion unique d'une conférence pour l'enseignement pour Janssen pharmaceuticals. Edvinsson, D.: Aucun conflit d'intérêt. Baeyens, D.: Aucun conflit d'intérêt. Wynchank, D.: Conseil consultatif pour Janssen BV, Novartis et Eli Lilly pour des activités sans rapport avec le sujet de cet article (2009-2014). Sobanski, E.: Conférences pour Shire au cours des deux dernières années. Philipsen, A.: Conseils consultatifs, conférences, participation à des études de phase 5, ou bourses de voyage au cours des 5 dernières années pour Eli Lilly and Co, Janssen-Cilag, Lundbeck, MEDICE Arzneimittel, Pütter GmbH and Co KG, Novartis, Servier et Shire; et auteur de livres et articles sur le TDAH publiés par Elsevier, Hogrefe, Oxford Press, Schattauer, Kohl- hammer, Karger et Springer. McNicholas, F.: Subvention d'éducation sans restriction de Shire Pharmaceuticals en 2016, et subvention pour un UCD Newman Fellow 2014-2015. Caci, H.: Aucun conflit d'intérêt. Manor, I.: Honoraires, conseils et conseils consultatifs pour Janssen-Cilag, Israel, Teva Israel, Novartis Israel, Medison Israel. Demande de bourse de recherche en cours auprès de Shire. Krause, J.: Aucun conflit d'intérêt. Fayyad, J.: Aucun conflit d'intérêt. Ramos- Quiroga, J.A.: conférencier et/ou consultant pour Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Shire, Lundbeck, Almirall, Braingaze, Sincolab et Rubió au cours des 5 dernières années. Financement de voyages (billets d'avion + hôtel) pour des réunions par Janssen-Cilag, Rubió, Shire et Eli- Lilly. Le Département de Psychiatrie qu'il dirige a reçu des subvention d'éducation sans restriction et des bourses de recherche au cours des 5 dernières années par Eli-Lilly, Lundbeck, Janssen- Cilag, Actelion, Shire, Ferrer et

Rubió. Foeken, K.: Aucun conflit d'intérêt. Adamou, M.: Aucun conflit d'intérêt. Ohlmeier, M.: Aucun conflit d'intérêt. Fitzgerald, M.: Aucun conflit d'intérêt. Gill, M.: Aucun conflit d'intérêt. Lensing, M.: Aucun conflit d'intérêt. Motavalli Mukaddes, N.: conseiller et conférencier pour Sanofi Drug Company. Brudkiewicz, P.: Aucun conflit d'intérêt. Gustafsson, P.: Anciennement membre d'un conseil consultatif pour Lilly, et d'un conseil consultatif pour Elvanse et Intuniv (Shire). Tani, P.: Aucun conflit d'intérêt. Oswald, P.: Aucun conflit d'intérêt. Carpentier, P.L.: Aucun conflit d'intérêt. DeRossi, P.:Aucun conflit d'intérêt. Delorme, R.: Aucun conflit d'intérêt. Markovska Simoska, S.: Aucun conflit d'intérêt. Pallanti, S.: Aucun conflit d'intérêt. Young, S.: Honoraires pour conseils, voyages, Honoraria for consultancy, travel, conférences éducatives et/ou recherche par Janssen, Eli Lilly, HB Pharma et/ou Shire. Elle est l'auteur du Young-Bramham CBT Programme. Lehtonen, T.: Aucun conflit d'intérêt. Hirvikoski, T.: Aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article. Droits d'auteur pour des livres et des manuels pour Hogrefe. Pironti, V.: Aucun conflit d'intérêt. Ginsberg, Y.: Honoraires de conférence, remboursement du coût de voyages et/ou consultant pour Novartis, HB Pharma, Shire, Eli Lilly, Hogrefe, Broadman Clarke Partners, Medscape, Medibas et Natur & Kultur. Félegyházy, Z.: Aucun conflit d'intérêt. Richarte, V.: Conférencier pour Eli-Lilly, Shire au cours des 5 dernières années. Financement de voyages (billets d'avion + hôtel) pour des réunions psychiatriques pour Shire. Le Département de Psychiatrie a reçu des subventions d'éducation sans restriction et des bourses de recherche au cours des 5 dernières années par Eli-Lilly, Lundbeck, Janssen- Cilag, Actelion, Shire, Ferrer et Rubió. Kustow, J.: Activités de conseil pour Eli Lilly et Shire, et honoraires de conférencier pour Eli Lilly, Jansen Cilag et Shire. Müller, U.: Conseil consultatif, honoraires de conseil ou de conférencier pour Eli Lilly, Heptares et Shire, Subventions d'éducation, dépenses de voyages pour Eli Lilly, Flynn Pharma / Medice, Janssen-Cilag, Lundbeck, Shire et Sunovion (all United Kingdom). Bejerot, S.: Aucun conflit d'intérêt. Semerçi, B.: Aucun conflit d'intérêt. Dobrescu, I.: Aucun conflit d'intérêt. Styr, B.: Aucun conflit d'intérêt. Rad, E.: Aucun conflit d'intérêt. Mihailescu, I.: Aucun conflit d'intérêt. Garcia-Portilla, M.P.: Aucun conflit d'intérêt. Asherson, P.: Le compte pour la recherche du Kings College London à son nom a été abondé par des honoraires de conseil pour Shire, Eli-Lilly et Novartis; bourses d'éducation/research par Shire, Lilly, Novartis, Vifor Pharma, GW Pharma et QbTech; conférencier lors d'événements sponsorisés par Shire, Lilly et Novartis.

**Remerciements.** Ce projet n'a bénéficié d'aucune aide financière venue d'agences de financement publiques, commerciales ou du domaine caritatif.

**Note du traducteur.** La traduction a été réalisée de manière indépendante et à titre gracieux par des membres du Comité Scientifique de l'association TDAH PACA sans aucune aide financière publique, commerciale ou privée. Le premier traducteur avait participé à la rédaction de la version originale en Anglais comme membre de l'ENAA. L'autorisation de traduire ce document et de le déposer sur le site <https://tdahpaca.org> a été accordée par Elsevier en septembre 2019.





**Tableau 3.** Résumé des points principaux

Génétique	Sont impliqués dans la majorité des cas de TDAH une forte héritabilité (60-80%), des facteurs de risque environnementaux et leurs interactions.
Contexte neurobiologique et environnemental	<ul style="list-style-type: none"> <li>Des anomalies de la substance grise, de l'épaisseur corticale et de la microstructure de la substance blanche ont été décrites chez les TDAH par rapport aux contrôles. Cela indique les déficits structuraux dans le TDAH impliquent des interconnexions entre des réseaux neuronaux à large échelle.</li> <li>La neuro-imagerie fonctionnelle montre des dysfonctionnements dans plusieurs réseaux neuronaux fronto-striataux et fronto-cérébelleux spécifiques, ainsi qu'une activation accrue des régions en mode par défaut.</li> <li>Ces découvertes, ainsi que l'efficacité des traitements pharmacologiques agonistes de la dopamine, renforcent les fondements neurobiologiques du TDAH.</li> </ul>
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le diagnostic clinique du TDAH dépend des éléments recueillis au cours d'un entretien diagnostique structuré, avec si possible des informations collatérales sur les symptômes de la vie et les retentissements. Il ne peut être établi en utilisant uniquement des tests neuropsychologiques.</li> <li>Des recherches récentes montrent qu'outre l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité, les dysrégulations émotionnelles et l'errance mentale excessive sont des symptômes courants du TDAH chez l'adulte.</li> <li>Le sous-diagnostic des filles et des femmes peut être dû à une expression différente des symptômes et des comorbidités, à un défaut d'orientation et à une interaction des hormones avec le système dopaminergique. Des recherches supplémentaires sont nécessaires.</li> <li>Des recherches sont nécessaires pour déterminer le niveau de recouvrement du concept de TDAH à début tardif (après 12 ans) avec le TDAH à début dans l'enfance.</li> <li>Des taux élevés de comorbidité psychiatrique, de morbidités physiques multiples, d'augmentation des taux de mortalité et de suicide et de criminalité peuvent «masquer» un TDAH sous-jacent.</li> <li>La stigmatisation conduit à des idées fausses et à un sous-diagnostic.</li> </ul>
Critères du DSM-5 (changements principaux par rapport au DSM-IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le TDAH est placé dans le chapitre des Troubles Neurodéveloppementaux</li> <li>Les symptômes apparaissent avant 12 ans, au lieu de 7 ans</li> <li>La limite pour les symptômes actuels chez les adultes est de 5/9 au lieu de 6/9</li> <li>Un diagnostic de TDAH peut maintenant être combiné avec le Trouble du Spectre Autistique (TSA)</li> </ul>
Prévalence	<ul style="list-style-type: none"> <li>La prévalence moyenne du TDAH chez les adultes est estimée sur 20 pays à 2,8%. Un taux de prévalence similaire a été calculé chez les personnes de plus de 60 ans.</li> <li>La prévalence du TDAH dans les prisons est de 25%, soit 10 fois plus élevée que dans la population générale.</li> </ul>
Transition	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les deux tiers des enfants présentent à l'âge adulte des symptômes de leur TDAH associé à un handicap. Il est nécessaire d'ajuster le système de santé pour faciliter la transition des services pour enfants vers les services pour adultes.</li> </ul>
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>La première étape recommandée est la psychoéducation des adultes avec TDAH et de leurs proches.</li> <li>Les psychostimulants sont le traitement de choix pour les adultes avec TDAH. Les spécialités à libération prolongée et de longue durée sont préférées pour des raisons d'observance du traitement, de protection contre les abus, pour éviter les symptômes de rebond, pour une conduite automobile plus sûre et pour assurer une protection tout au long de la journée sans avoir recours à plusieurs prises.</li> <li>L'homologation des psychostimulants pour le TDAH chez l'adulte est urgente à obtenir dans les pays européens et au-delà.</li> <li>L'Atomoxétine, une molécule non-psychostimulante, est recommandée en seconde intention. Dans les études contrôlées, les preuves relatives à la guanfacine, au bupropion, aux antidépresseurs tricycliques et à la réboxétine chez les adultes sont limitées.</li> <li>La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) réduit les symptômes cardinaux du TDAH, les symptômes associés tels que la dysrégulation émotionnelle, l'anxiété et la dépression, ainsi que les retentissements fonctionnels négatifs dans différents domaines de la vie quotidienne des adultes. La TCC est mieux utilisée dans un traitement multimodal et comme complément à un médicament, car les recherches ne confirment pas pleinement l'efficacité de la TCC en comme traitement unique du TDAH chez l'adulte.</li> </ul>
Traitement médicamenteux dans des groupes particuliers	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pour être efficace chez les patients avec TDAH et trouble de l'abus de substances, les psychostimulants peuvent être prescrit à des doses plus élevées que la normale.</li> <li>Les patients avec TDAH et trouble bipolaire peuvent être traités efficacement à la fois par un stabilisateur de l'humeur et un psychostimulant sans induire d'états (hypo) maniaques.</li> <li>Les psychostimulants ne sont pas conseillés pendant la grossesse bien que des données sur des cohortes importantes ne montrent aucune augmentation du risque de malformations congénitales lors de leur utilisation pendant le premier trimestre. Le risque de malformations cardiaques liées au méthylphénidate était cependant légèrement accru, mais pas avec les amphétamines.</li> <li>Des recherches sur les souhaits des personnes âgées avec TDAH en ce qui concerne le traitement et des essais sur la sécurité et l'efficacité des médicaments sont nécessaires.</li> <li>Sur la base des données provenant d'études d'importantes cohortes, les résultats négatifs associés au TDAH diminuent considérablement pendant le traitement, par exemple les accidents de la route, la mortalité, la criminalité, la dépression et le suicide, ainsi que l'abus de substances.</li> </ul>
Coût	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le poids économique du TDAH est considérable et incombe à la fois à l'individu et à l'État. La pharmacothérapie chez les enfants est rentable par rapport à l'absence de traitement et de thérapie comportementale, mais les données chez l'adulte font encore défaut.</li> </ul>

**Références**

[1] Kooij S.J., Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugue M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010;10:67.

[2] Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry* 2016;3 (6):568–78.

[3] Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV adult ADHD in the world health organization world mental health surveys. *Atten Defic Hyperact Disord* 2017;9(1):47–65.

[4] Faraone SV, Doyle AE. The nature and heritability of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2001;10(2) 299-2ix.

[5] Faraone SV. Genetics of adult attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:303–21.

- [6] Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(11):1432–7.
- [7] Moore J, Fombonne E. Psychopathology in adopted and nonadopted children: a clinical sample. *Am J Orthopsychiatry* 1999;69(3):403–9.
- [8] Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC. A twin study of the etiology of comorbidity: attention-deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(2):343–8.
- [9] Sherman DK, Iacono WG, McGue MK. Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(6):745–53.
- [10] Rietveld MJ, Hudziak JJ, Bartels Mv B, C.E, Boomsma DI. Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45(3):577–88.
- [11] Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(6):737–44.
- [12] Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1313–23.
- [13] Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, et al. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *J Abnorm Child Psychol* 2008;36(3):385–98.
- [14] Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genet Epidemiol* 2000;18(1):1–16.
- [15] Boomsma DI, Saviouk V, Hottenga JJ, Distel MA, de Moor MH, Vink JM, et al. Genetic epidemiology of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD index) in adults. *PLoS One* 2010;5(5)e10621.
- [16] van den Berg SM, Willemsen G, de Geus EJ, Boomsma DI. Genetic etiology of stability of attention problems in young adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B(1):55–60.
- [17] Larsson H, Asherson P, Chang Z, Ljung T, Friedrichs B, Larsson JO, et al. Genetic and environmental influences on adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms: a large Swedish population-based study of twins. *Psychol Med* 2013;43(1):197–207.
- [18] Brikell I, Kuja-Halkola R, Larsson H. Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015.
- [19] Merwood A, Greven CU, Price TS, Rijdsdijk F, Kuntsi J, McLoughlin G, et al. Different heritabilities but shared etiological influences for parent, teacher and self-ratings of ADHD symptoms: an adolescent twin study. *Psychol Med (Paris)* 2013;43(9):1973–84.
- [20] Chang Z, Lichtenstein P, Asherson PJ, Larsson H. Developmental twin study of attention problems: high heritabilities throughout development. *JAMA Psychiatry* 2013;70(3):311–8.
- [21] Larsson H, Chang Z, D’Onofrio BM, Lichtenstein P. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol Med (Paris)* 2013;1–7.
- [22] Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2018.
- [23] Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* 2006;15(14):2276–84.
- [24] Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009;126(1):51–90.
- [25] Kuntsi J, Neale BM, Chen W, Faraone SV, Asherson P. The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD. *Behav Brain Funct* 2006;2:27.
- [26] Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(9):884–97.
- [27] Poelmans G, Pauls DL, Buitelaar JK, Franke B. Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2011;168(4):365–77.
- [28] Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. *Nat Genet* 2018 In Press.
- [29] Ribases M, Sanchez-Mora C, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Gomez N, Nogueira M, et al. An association study of sequence variants in the forkhead box P2 (FOXP2) gene and adulthood attention-deficit/hyperactivity disorder in two European samples. *Psychiatr Genet* 2012;22(4):155–60.
- [30] Middeldorp CM, Hammerschlag AR, Ouwens KG, Groen-Blokhuis MM, Pourcain BS, Greven CU, et al. A genome-wide association meta-analysis of Attention-Deficit/Hyperactivity disorder symptoms in population-based pediatric cohorts. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55(10):896–905 e6.
- [31] Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, et al. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol Psychiatry* 2009;15(6):637–46.
- [32] Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376(9750):1401–8.
- [33] Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, et al. Genomewide analysis of copy number variants in attention deficit/hyperactivity disorder confirms the role of rare variants and implicates duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry* 2012;169(2):195–204. J.J.S. Kooij et al. / *European Psychiatry* 56 (2019) 14–34 27
- [34] Elia J, Glessner JT, Wang K, Takahashi N, Shtir CJ, Hadley D, et al. Genomewide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2012;44(1):78–84.
- [35] Lesch KP, Selch S, Renner TJ, Jacob C, Nguyen TT, Hahn T, et al. Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder:

- association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Mol Psychiatry* 2011;16(5):491–503.
- [36] Franke B, Hoogman M, Arias Vasquez A, Heister JG, Savelkoul PJ, Naber M, et al. Association of the dopamine transporter (SLC6A3/DAT1) gene 9-6 haplotype with adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B(8):1576–9.
- [37] Johansson S, Halmoy A, Mavroconstanti T, Jacobsen KK, Landaas ET, Reif A, et al. Common variants in the TPH1 and TPH2 regions are not associated with persistent ADHD in a combined sample of 1,636 adult cases and 1,923 controls from four European populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(5):1008–15.
- [38] Ribases M, Hervas A, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63(10):935–45.
- [39] Ribases M, Ramos-Quiroga JA, Hervas A, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Mol Psychiatry* 2009;14(1):71–85.
- [40] Franke B, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar J, Bau CH, Ramos-Quiroga JA, et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry* 2012;17(10):960–87.
- [41] Landaas ET, Johansson S, Jacobsen KK, Ribases M, Bosch R, Sanchez-Mora C, et al. An international multicenter association study of the serotonin transporter gene in persistent ADHD. *Genes Brain Behav* 2010;9(5):449–58.
- [42] Sanchez-Mora C, Ribases M, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Bosch R, Boreatti-Hummer A, et al. Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p. Val66Met in adult ADHD in four European populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(2):512–23.
- [43] Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007;96(9):1269–74.
- [44] Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(8):931–41.
- [45] Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Guite J, Tsuang MT. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 1997;41(1):65–75.
- [46] Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308–15.
- [47] Gustavson K, Ystrom E, Stoltenberg C, Susser E, Suren P, Magnus P, et al. Smoking in pregnancy and child ADHD. *Pediatrics* 2017;139(2).
- [48] Depue BE, Burgess GC, Bidwell LC, Willcutt EG, Banich MT. Behavioral performance predicts grey matter reductions in the right inferior frontal gyrus in young adults with combined type ADHD. *Psychiatry Res* 2010;182(3):231–7.
- [49] Pironti VA, Lai MC, Muller U, Dodds CM, Suckling J, Bullmore ET, et al. Neuroanatomical abnormalities and cognitive impairments are shared by adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 2014;76(8):639–47.
- [50] Makris N, Seidman LJ, Valera EM, Biederman J, Monuteaux MC, Kennedy DN, et al. Anterior cingulate volumetric alterations in treatment-naive adults with ADHD: a pilot study. *J Atten Disord* 2010;13(4):407–13.
- [51] Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125(2):114–26.
- [52] Amico F, Stauber J, Koutsouleris N, Frodl T. Anterior cingulate cortex gray matter abnormalities in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res* 2011;191(1):31–5.
- [53] Seidman LJ, Biederman J, Liang L, Valera EM, Monuteaux MC, Brown A, et al. Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry. *Biol Psychiatry* 2011;69(9):857–66.
- [54] Almeida Montes LG, Ricardo-Garcell J, Barajas De La Torre LB, Prado Alcantara H, Martinez Garcia RB, Fernandez-Bouzas A, et al. Clinical correlations of grey matter reductions in the caudate nucleus of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35(4):238–46.
- [55] Makris N, Liang L, Biederman J, Valera EM, Brown AB, Petty C, et al. Toward defining the neural substrates of ADHD: a controlled structural MRI study in medication-naive adults. *J Atten Disord* 2015;19(11):944–53.
- [56] Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olazagasti MA, et al. Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(11):1122–34.
- [57] Ahrendts J, Rusch N, Wilke M, Philippen A, Eickhoff SB, Glauche V, et al. Visual cortex abnormalities in adults with ADHD: a structural MRI study. *World J Biol Psychiatry* 2011;12(4):260–70.
- [58] Duerden EG, Tannock R, Dockett C. Altered cortical morphology in sensorimotor processing regions in adolescents and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res* 2012;1445:82–91.
- [59] Almeida LG, Ricardo-Garcell J, Prado H, Barajas L, Fernandez-Bouzas A, Avila D, et al. Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *J Psychiatr Res* 2010;44(16):1214–23.
- [60] Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 2011;168(11):1154–63.
- [61] Rubia K, Alegria AA, Brinson H. Brain abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *Rev Neurol (Paris)* 2014;58(Suppl 1) S3–16.
- [62] Onnink AM, Zwiers MP, Hoogman M, Mostert JC, Kan CC, Buitelaar J, et al. Brain alterations in adult ADHD: effects of gender, treatment and comorbid depression. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2014;24(3):397–409.
- [63] Spencer TJ, Brown A, Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Lomedico A, et al. Effect of psychostimulants on brain structure and function in ADHD: a qualitative literature review of magnetic resonance imaging-based

- neuroimaging studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74(9):902–17.
- [64] Hoekzema E, Carmona S, Ramos-Quiroga JA, Richarte Fernandez V, Picado M, Bosch R, et al. Laminar thickness alterations in the fronto-parietal cortical mantle of patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One* 2012;7(12):e48286.
- [65] Hoogman M, Buitelaar JK, Faraone SV, Shaw P, Franke B, group E-Aw. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults - authors' reply. *Lancet Psychiatry* 2017;4(6):440–1.
- [66] Dramsdahl M, Westerhausen R, Haavik J, Hugdahl K, Plessen KJ. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder - a diffusion-tensor imaging study of the corpus callosum. *Psychiatry Res* 2012;201(2):168–73.
- [67] Konrad A, Dielentheis Tf Fau - El Masri D, El Masri D Fau - Dellani PR, Dellani Pr Fau - Stoeter P, Stoeter P Fau - Vucurevic G, Vucurevic G Fau - Winterer G, et al. White matter abnormalities and their impact on attentional performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. 2012(1433- 8491 (Electronic)).
- [68] Cortese S, Imperati D, Zhou J, Proal E, Klein RG, Mannuzza S, et al. White matter alterations at 33-year follow-up in adults with childhood attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2013.
- [69] Onnink AM, Zwiers MP, Hoogman M, Mostert JC, Dammers J, Kan CC, et al. Deviant white matter structure in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder points to aberrant myelination and affects neuropsychological performance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;63:14–22.
- [70] Shaw P, Sudre G, Wharton A, Weingart D, Sharp W, Sarlls J. White matter microstructure and the variable adult outcome of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(3):746–54.
- [71] Konrad A, Dielentheis TF, El Masri D, Bayerl M, Fehr C, Gesierich T, et al. Disturbed structural connectivity is related to inattention and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Neurosci* 2010;31(5):912–9.
- [72] van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Faraone SV, Luman M, Hartman CA, et al. Different mechanisms of white matter abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(7):790–9.e3.
- [73] Liston C, Cohen MM, Teslovich T, Levenson D, Casey BJ. Atypical prefrontal connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: pathway to disease or pathological end point? *Biol Psychiatry* 2011;69(12):1168–77.
- [74] Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* 2012;169(10):1038–55.
- [75] Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 2013;70(2):185–98.
- [76] Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36(10):2248–56.
- [77] Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011;106(3):1125–65.
- [78] Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 2012;16(1):17–26.
- [79] Sudre G, Szekely E, Sharp W, Kasperek S, Shaw P. Multimodal mapping of the brain's functional connectivity and the adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(44):11787–92.
- [80] Wasserman T, Wasserman LD. The sensitivity and specificity of neuropsychological tests in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. *Appl Neuropsychol Child* 2012;1(2):90–9, doi:http://dx.doi.org/ 10.1080/21622965.2012.702025 Epub 2012 Jul 10.
- [81] Pettersson R, Soderstrom S, Nilsson KW. Diagnosing ADHD in adults: an examination of the discriminative validity of neuropsychological tests and diagnostic assessment instruments. *J Atten Disord* 2015.
- [82] Mostert JC, Onnink AM, Klein M, Dammers J, Harneit A, Schulten T, et al. Cognitive heterogeneity in adult attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic analysis of neuropsychological measurements. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(11):2062–74.
- [83] Barkley RA, Fischer M. Predicting impairment in major life activities and occupational functioning in hyperactive children as adults: self-reported 28 J.J.S. Kooij et al. / *European Psychiatry* 56 (2019) 14–34 executive function (EF) deficits versus EF tests. *Dev Neuropsychol* 2011;36(2):137–61.
- [84] Musso MW, Gouvier WD. Why is this so hard?: A review of detection of malingered ADHD in college students. *J Atten Disord* 2014;18(6):186–201.
- [85] Bekker EM, Overtom CC, Kenemans JL, Kooij JJ, De Noord I, Buitelaar JK, et al. Stopping and changing in adults with ADHD. *Psychol Med* 2005;35(6):807–16.
- [86] Bekker EM, Kenemans JL, Hoeksma MR, Talsma D, Verbaten MN. The pure electrophysiology of stopping. *Int J Psychophysiol* 2005.
- [87] Seidman LJ, Valera EM, Bush G. Brain function and structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27(2):323–47.
- [88] Seidman LJ, Doyle A, Fried R, Valera E, Crum K, Matthews L. Neuropsychological function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27(2):261–82.
- [89] Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1263–72.
- [90] Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(8):1015–27.
- [91] Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, Fowler JS, Telang F, Solanto MV, et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naive adults with ADHD. *Neuroimage* 2007;34(3):1182–90.
- [92] Retz W, Klein RG. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Key issues in mental health. Basel: Karger; 2010.

- [93] Snyder SM, Rugino TA, Hornig M, Stein MA. Integration of an EEG biomarker with a clinician's ADHD evaluation. *Brain Behav* 2015;5(4)e00330, doi:http:// dx.doi.org/10.1002/brb3.330 Epub 2015 Mar 5.
- [94] Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG Theta/Beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2013;17(5)374–83, doi:http://dx. doi.org/10.1177/1087054712460087 Epub 2012 Oct 19.
- [95] Liechti MD, Valko L, Muller UC, Dohnert M, Drechsler R, Steinhausen HC, et al. Diagnostic value of resting electroencephalogram in attention- deficit/ hyperactivity disorder across the lifespan. *Brain Topogr* 2013;26 (1) 135-51.
- [96] Arns M, Loo SK, Serman MB, Heinrich H, Kuntsi J, Asherson P, et al. Editorial Perspective: how should child psychologists and psychiatrists interpret FDA device approval? Caveat emptor. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57 (5):656–8.
- [97] Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003;2(2):104–13.
- [98] Goodheart CD. A primer for ICD-10-CM users: psychological and behavioral conditions. Washington, DC: American Psychological Association; 2014.
- [99] Kupfer DJ, Kuhl EA, Wulsin L. Psychiatry's integration with medicine: the role of DSM-5. *Annu Rev Med* 2013;64:385–92, doi:http://dx.doi.org/10.1146/ annurev-med-050911-161945.
- [100] Kooij JJS, Boonstra AM, Swinkels SH, Bekker EM, de Noord I, Buitelaar JK. Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. *J Atten Disord* 2008;11(4):445–58.
- [101] Solanto MV, Wasserstein J, Marks DJ, Mitchell KJ. Diagnosis of ADHD in adults: What is the appropriate DSM-5 symptom threshold for hyperactivity-impulsivity? *J Atten Disord* 2012;16(8):631–4.
- [102] Kooij JJ, Buitelaar JK, van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Hodiament PP. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med (Paris)* 2005;35(6):817–27.
- [103] Barkley RA. *Barkley adult ADHD rating Scale-IV (BAARS-IV)*. New York, NY: Guilford Press; US; 2011.
- [104] Skirrow C, Asherson P. Emotional lability, comorbidity and impairment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Affect Disord* 2013;147 (1-3): 80–6.
- [105] Brown TE. *A new understanding of ADHD in children and adults*. New York: Routledge; 2013.
- [106] Polanczyk G, Laranjeira R, Zaleski M, Pinsky I, Caetano R, Rohde LA. ADHD in a representative sample of the Brazilian population: estimated prevalence and comparative adequacy of criteria between adolescents and adults according to the item response theory. *Int J Methods Psychiatr Res* 2010;19 (3):177–84.
- [107] Faraone SV, Kunwar A, Adamson J, Biederman J. Personality traits among ADHD adults: implications of late-onset and subthreshold diagnoses. *Psychol Med (Paris)* 2009;39(4)685–93, doi:http://dx.doi.org/10.1017/ S0033291708003917 Epub 2008 Jun 30.
- [108] Chandra S, Biederman J, Faraone SV. Assessing the validity of the age at onset criterion for diagnosing ADHD in DSM-5. *J Atten Disord* 2016;27:1087054716629717.
- [109] Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2015;172 (10):967–77.
- [110] Kieling C, Kieling RR, Rohde LA, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, et al. The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2010;167 (1): 14–6, doi:http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp. 2009.09060796.
- [111] Morstedt B, Corbisiero S, Bitto H, Stieglitz RD. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adulthood: concordance and differences between self and informant perspectives on symptoms and functional impairment. *PLoS One* 2015;10(11)e0141342.
- [112] Prevatt F, Proctor B, Best L, Baker L, Van Walker J, Taylor NW. The Positive Illusory Bias: Does it Explain Self-Evaluations in College Students With ADHD? *J Atten Disord* 2012;16(3):235–43.
- [113] APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM 5 - 5th ed.* Force. APAD-T, editor. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
- [114] Skirrow C, Asherson P. Emotional lability, comorbidity and impairment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Affect Disord* 2013;147 (1-3): 80–6.
- [115] Surman CB, Biederman J, Spencer T, Miller CA, McDermott KM, Faraone SV. Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled study. *Atten Defic Hyperact Disord* 2013;5(3):273–81.
- [116] Seli P, Smallwood J, Cheyne JA, Smilek D. On the relation of mind wandering and ADHD symptomatology. *Psychon Bull Rev* 2015;22(3):629–36.
- [117] Shaw GA, Giambra L. Task-unrelated thoughts of college students diagnosed as hyperactive in childhood. *Dev Neuropsychol* 1993;9(1):17–30.
- [118] Weyandt LL, Iwaszuk W, Fulton K, Ollerton M, Beatty N, Fouts H, et al. The internal restlessness scale: performance of college students with and without ADHD. *J Learn Disabil* 2003;36(4):382–9.
- [119] Asherson P. Clinical assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother* 2005;5(4):525–39.
- [120] Mowlem FD, Skirrow C, Reid P, Maltezos S, Nijjar SK, Merwood A, et al. Validation of the mind excessively wandering scale and the relationship of mind wandering to impairment in adult ADHD. *J Atten Disord* 2016.
- [121] Brown TE. ADD/ADHD and impaired executive function in clinical practice. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10(5):407–11.
- [122] Barkley RA. Differential diagnosis of adults with ADHD: the role of executive function and self-regulation. *J Clin Psychiatry* 2010;71(7):e17.
- [123] Bijlenga D, Jasperse M, Gehlhaar SK, Sandra Kooij JJ. Objective QbTest and subjective evaluation of stimulant treatment in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Psychiatry* 2015;30(1)179–85, doi:http://dx.doi. org/10.1016/j.eurpsy.2014.06.003 Epub Aug 27.
- [124] Toplak ME, West RF, Stanovich KE. Practitioner review: do performance based measures and ratings of executive

- function assess the same construct? *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54(2):131–43.
- [125] Barkley RA, Fischer M. Predicting impairment in major life activities and occupational functioning in hyperactive children as adults: self-reported executive function (EF) deficits versus EF tests. *Dev Neuropsychol* 2011;36 (2):137–61.
- [126] de Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, ten Have M, Alonso J, Angermeyer M, et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med* 2008;65(12):835–42.
- [127] Fredriksen M, Dahl AA, Martinsen EW, Klungsoyr O, Faraone SV, Peleikis DE. Childhood and persistent ADHD symptoms associated with educational failure and long-term occupational disability in adult ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord* 2014;6(2):87–99.
- [128] Rogers DC, Dittner AJ, Rimes KA, Chalder T. Fatigue in an adult attention deficit hyperactivity disorder population: a trans-diagnostic approach. *Br J Clin Psychol* 2017;56(1):33–52.
- [129] Altzuler AR, Page TF, Gnagy EM, Coxe S, Arrieta A, Molina BS, et al. Financial dependence of young adults with childhood ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 2016;44(6):1217–29, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s10802-015-0093-9.
- [130] Bielefeld M, Drews M, Putzig I, Bottel L, Steinbuechel T, Dieris-Hirche J, et al. Comorbidity of Internet use disorder and attention deficit hyperactivity disorder: two adult case-control studies. *J Behav Addict* 2017;6(4):490–504, doi:http://dx.doi.org/10.1556/2006.6.17.073.
- [131] Barkley RA, Cox D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J Safety Res* 2007;38(1):113–28.
- [132] Dalsgaard S, Ostergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 2015;385 (9983):2190–6.
- [133] Chang Z, Quinn PD, Hur K, Gibbons RD, Sjolander A, Larsson H, et al. Association between medication use for Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of motor vehicle crashes. *JAMA Psychiatry* 2017;74 (6):597–603.
- [134] Guendelman MD, Ahmad S, Meza JI, Owens EB, Hinshaw SP. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder predicts intimate partner victimization in young women. *J Abnorm Child Psychol* 2015.
- [135] Buitelaar NJ, Posthumus JA, Buitelaar JK. ADHD in childhood and/or adulthood as a risk factor for domestic violence or intimate partner violence: a systematic review. *J Atten Disord* 2015;20: (1087054715587099): 1087054715587099.
- [136] Kaye S, Gilsean J, Young JT, Carruthers S, Allsop S, Degenhardt L, et al. Risk behaviours among substance use disorder treatment seekers with and without adult ADHD symptoms. *Drug Alcohol Depend* 2014;144:70–7.
- [137] Chang Z, Lichtenstein P, D’Onofrio BM, Almqvist C, Kuja-Halkola R, Sjolander A, et al. Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2014;43(6):1815–24, doi: http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyu204 Epub 2014 Oct 29.
- [138] Hosain GM, Berenson AB, Tennen H, Bauer LO, Wu ZH. Attention deficit hyperactivity symptoms and risky sexual behavior in young adult women. *J J.S. Kooij et al. / European Psychiatry* 56 (2019) 14–34 *Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(4):463–8, doi:http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2011.825 Epub 2 Feb 3.
- [139] McClernon FJ, Kollins SH. ADHD and smoking: from genes to brain to behavior. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1141:131–47.
- [140] Furczyk K, Thome J. Adult ADHD and suicide. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2014;6(3):153–8.
- [141] Swanson EN, Owens EB, Hinshaw SP. Pathways to self-harmful behaviors in young women with and without ADHD: a longitudinal examination of mediating factors. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55(5):505–15 Epub 2013 Dec 23.
- [142] Ginsberg Y, Hirvikoski T, Lindfors N. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) among longer-term prison inmates is a prevalent, persistent and disabling disorder. *BMC Psychiatry* 2010;10:112.
- [143] Young S, Gudjonsson G, Asherson P, Theobald J, Oliver B, Scott C, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and critical incidents in a Scottish prison population. *Pers Individ Dif* 2009;46:265–9.
- [144] Bijlenga D, van der Heijden KB, Breuk M, van Someren EJ, Lie ME, Boonstra AM, et al. Associations between sleep characteristics, seasonal depressive symptoms, lifestyle, and ADHD symptoms in adults. *J Atten Disord* 2013;17 (3):261–74.
- [145] Spencer TJ, Faraone SV, Tarko L, McDermott K, Biederman J. Attention-deficit/ hyperactivity disorder and adverse health outcomes in adults. *J Nerv Ment Dis* 2014;202(10):725–31.
- [146] Stickley A, Koyanagi A, Takahashi H, Ruchkin V, Inoue Y, Kamio Y. Attention- deficit/hyperactivity disorder and physical multimorbidity: a population based study. *Eur Psychiatry* 2017;45:227–34.
- [147] Instanes JT, Klungsoyr K, Halmoy A, Fasmer OB, Adult ADHD Haavik J. Comorbid somatic disease: a systematic literature review. *J Atten Disord* 2018;22(3): 203–28.
- [148] Hegvik TA, Instanes JT, Haavik J, Klungsoyr K, Engeland A. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based cross-sectional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;5(10):017–1056.
- [149] Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, Morcillo-Penalver C, Rohde LA, Faraone SV. Association between ADHD and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173(1):34–43.
- [150] Asherson P, Akehurst R, Kooij JJ, Huss M, Beusterien K, Sasane R, et al. Under diagnosis of adult ADHD: cultural influences and societal burden. *J Atten Disord* 2012;16(5 Suppl) 20S-38S.
- [151] Tegelbeckers J, Bunzeck N, Duzel E, Bonath B, Flechtner HH, Krauel K. Altered salience processing in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2015;36(6):2049–60.
- [152] Bozhilova NS, Michelini G, Kuntsi J, Asherson P. Mind wandering perspective on attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;92:464–76.
- [153] Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children

- and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56(3): 345–65.
- [154] Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE. Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33(12):1453–60.
- [155] Weiss G, Hechtman L, Milroy T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985;24:211–20.
- [156] Mannuzza S, Klein RG, Addalli KA. Young adult mental status of hyperactive boys and their brothers: a prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30(5):743–51.
- [157] Lie N. Follow-ups of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Review of literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1992;368:1–40.
- [158] Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. Adults with ADD: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 2001;931(pp 1-16).
- [159] Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention deficit/ hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 2002;111(2):279–89.
- [160] Mannuzza S, Klein RG, Moulton J. Persistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *J Atten Disord* 2003;7(2):93–100.
- [161] Asherson P, Chen W, Craddock B, Taylor E. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: recognition and treatment in general adult psychiatry. *Br J Psychiatry* 2007;190:4–5.
- [162] Michielsen M, Semeijn E, Comijs HC, van de Ven P, Beekman AT, Deeg DJ, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in the Netherlands. *Br J Psychiatry* 2012;201(4):298–305.
- [163] Michielsen M, de Kruif JT, Comijs HC, van Mierlo S, Semeijn EJ, Beekman AT, et al. The burden of ADHD in older adults: a qualitative study. *J Atten Disord* 2015.
- [164] Semeijn E, Kooij JJS, Comijs H, Michielsen M, Deeg DJ, Beekman AT. Attention- deficit/hyperactivity disorder, physical health, and lifestyle in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(6):882–7.
- [165] Goodman DW, Mitchell S, Rhodewalt L, Surman CB. Clinical presentation, diagnosis and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in older adults: a review of the evidence and its implications for clinical care. *Drugs Aging* 2016;33(1):27–36.
- [166] Torgersen T, Gjervan B, Lensing MB, Rasmussen K. Optimal management of ADHD in older adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:79–87.
- [167] Kooij JJ, Michielsen M, Kruithof H, Bijlenga D. ADHD in old age: a review of the literature and proposal for assessment and treatment. *Expert Rev Neurother* 2016;16(12):1371–81.
- [168] Rucklidge JJ. Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33(2):357–73.
- [169] Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. ADHD in adults: what the science says. New York: Guilford Press; 2010.
- [170] Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002;159(1):36–42.
- [171] Vingilis E, Erickson PG, Toplak ME, Kolla NJ, Mann RE, Seeley J, et al. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms, comorbidities, substance use, and social outcomes among men and women in a canadian sample. *Biomed Res Int* 2015;2015:982072.
- [172] Quinn PO, Madhoo M. A review of attention-deficit/hyperactivity disorder in women and girls: uncovering this hidden diagnosis. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014;16(3).
- [173] Ptacek R, Kuzelova H, Papezova H, Stepankova T. Attention deficit hyperactivity disorder and eating disorders. *Prague Med Rep* 2010;111 (3):175–81.
- [174] Arnett AB, Pennington BF, Willcutt EG, DeFries JC, Olson RK. Sex differences in ADHD symptom severity. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56(6):632–9, doi: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpp.12337> Epub 2014 Oct 4.
- [175] Argumedo GS, Sanz CR, Olguin HJ. Experimental models of developmental hypothyroidism. *Horm Metab Res* 2012;44(2):79–85, doi:[http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0031-1297941](http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1297941) Epub 2011 Dec 27.
- [176] Fuller-Thomson E, Lewis DA, Agbeyaka SK. Attention-deficit/hyperactivity disorder casts a long shadow: findings from a population-based study of adult women with self-reported ADHD. *Child Care Health Dev* 2016;42 (6):918–27.
- [177] Van Voorhees EE, Mitchell JT, McClernon FJ, Beckham JC, Kollins SH. Sex, ADHD symptoms, and smoking outcomes: an integrative model. *Med Hypotheses* 2012;78(5):585–93.
- [178] Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med (Paris)* 2006;36(2):159–65.
- [179] Casey BJ, Jones RM. Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(12):1189–201, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2010.08.017> quiz 285, Epub Oct 8.
- [180] Singh SP. Transition of care from child to adult mental health services: the great divide. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22(4):386–90, doi:[http://dx.doi.org/ 10.1097/YCO.0b013e32832c9221](http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832c9221).
- [181] While A, Forbes A, Ullman R, Lewis S, Mathes L, Griffiths P. Good practices that address continuity during transition from child to adult care: synthesis of the evidence. *Child Care Health Dev* 2004;30(5):439–52.
- [182] NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management: national Institute for Health and Care Excellence. 2008.
- [183] Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, et al. Evidence based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2007;21(1): 10–41.
- [184] Bolea-Alamanac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2014;28(3):179–203.
- [185] Young S, Adamou M, Asherson P, Coghill D, Colley B, Gudjonsson G, et al. Recommendations for the transition of patients with ADHD from child to adult healthcare services: a consensus statement from the UK adult



- ADHD network. *BMC Psychiatry* 2016;16(301), doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s12888-016-1013-4>.
- [186] Singh SP, Paul M, Ford T, Kramer T, Weaver T, McLaren S, et al. Process, outcome and experience of transition from child to adult mental healthcare: multiperspective study. *Br J Psychiatry* 2010;197(4):305–12, doi:<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.109.075135>.
- [187] Tatlow-Golden M, Gavin B, McNamara N, Singh S, Ford T, Paul M, et al. Transitioning from child and adolescent mental health services with attention-deficit hyperactivity disorder in Ireland: case note review. *Early Interv Psychiatry* 2017.
- [188] McNamara N, McNicholas F, Ford T, Paul M, Gavin B, Coyne I, et al. Transition from child and adolescent to adult mental health services in the Republic of Ireland: an investigation of process and operational practice. *Early Interv Psychiatry* 2014;8(3):291–7, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/eip.12073> Epub 2013 Jul 4.
- [189] Swift KD, Hall CL, Marimuttu V, Redstone L, Sayal K, Hollis C. Transition to adult mental health services for young people with Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD): a qualitative analysis of their experiences. *BMC Psychiatry* 2013;13(74).
- [190] Hall CL, Newell K, Taylor J, Sayal K, Hollis C. Services for young people with attention deficit/hyperactivity disorder transitioning from child to adult mental health services: a national survey of mental health trusts in England. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2015;29(1):39–42, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/0269881114550353> Epub 2014 Sep 18. 30 J.J.S. Kooij et al. / *European Psychiatry* 56 (2019) 14–34
- [191] Coghill D. Services for adults with ADHD: work in progress: commentary on. *Specialist adult ADHD clinics in East Anglia. BJPsych Bull.* 2015;39(3):140–3, doi:<http://dx.doi.org/10.1192/pb.bp.114.048850>.
- [192] Sibley MH, Rohde LA, Swanson JM, Hechtman LT, Molina BSG, Mitchell JT, et al. Late-onset ADHD reconsidered with comprehensive repeated assessments between ages 10 and 25. *Am J Psychiatry* 2018;175(2):140–9.
- [193] Faraone SV, Biederman J. Can attention-deficit/hyperactivity disorder onset occur in adulthood? *JAMA Psychiatry* 2016;73(7):655–6.
- [194] Caye A, Sibley MH, Swanson JM, Rohde LA. Late-onset ADHD: understanding the evidence and building theoretical frameworks. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19(12):106.
- [195] Cooper M, Hammerton G, Collishaw S, Langley K, Thapar A, Dalsgaard S, et al. Investigating late-onset ADHD: a population cohort investigation. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2018;59(10):1105–13.
- [196] Ustun B, Adler LA, Rudin C, Faraone SV, Spencer TJ, Berglund P, et al. The world health organization adult attention-deficit/hyperactivity disorder self-report screening scale for DSM-5. *JAMA Psychiatry* 2017;74(5):520–6.
- [197] NICE. *Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults.* London The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2018.
- [198] Kooij JJ. *Adult ADHD: diagnostic assessment and treatment.* 3rd ed. London: Springer; 2013.
- [199] Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Richarte V, Valero S, Gomez-Barros N, Nogueira M, et al. Criterion and concurrent validity of Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. [Spanish] Validez de criterio y concurrente de la version espanola de la Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2012;5(4):229–35.
- [200] Rommelse N, van der Kruis M, Damhuis J, Hoek I, Smeets S, Antshel KM, et al. An evidenced-based perspective on the validity of attention-deficit/hyperactivity disorder in the context of high intelligence. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;71:21–47.
- [201] Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Kruse A, et al. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257(6):309–17 Epub 2007 Apr 1.
- [202] Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV adult ADHD in the world health organization world mental health surveys. *Atten Defic Hyperact Disord* 2017;9(1):47–65.
- [203] Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15020, doi:<http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>.
- [204] Roy A, Hechtman L, Arnold LE, Sibley MH, Molina BS, Swanson JM, et al. Childhood factors affecting persistence and desistence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adulthood: results from the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55(11), doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.027> 937-44.e4, Epub Sep 2.
- [205] Instanes JT, Haavik J, Halmoy A. Personality traits and comorbidity in adults with ADHD. *J Atten Disord* 2016;20(10):845–54, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/1087054713511986> Epub 2013 Nov 22.
- [206] Skirrow C, McLoughlin G, Kuntsi J, Asherson P. Behavioral, neurocognitive and treatment overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and mood instability. *Expert Rev Neurother* 2009;9(4):489–503, doi:<http://dx.doi.org/10.1586/ern.09.2>.
- [207] Corbisiero S, Morstedt B, Bitto H, Stieglitz RD. Emotional dysregulation in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder-validity, predictability, severity, and comorbidity. *J Clin Psychol* 2017;73(1):99–112, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/jclp.22317> Epub 2016 May 6.
- [208] Ferrer M, Andion O, Matali J, Valero S, Navarro JA, Ramos-Quiroga JA, et al. Comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder in borderline patients defines an impulsive subtype of borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2010;24(6):812–22.
- [209] O'Malley GK, McHugh L, Mac Giollabhui N, Bramham J. Characterizing adult attention-deficit/hyperactivity-disorder and comorbid borderline personality disorder: ADHD symptoms, psychopathology, cognitive functioning and psychosocial factors. *Eur Psychiatry* 2016;31:29–36, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.012> Epub Dec 3.
- [210] Van Dijk FE, Lappenschaar M, Kan CC, Verkes RJ, Buitelaar JK. Symptomatic overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and borderline personality disorder in women: the role of temperament and character traits. *Compr Psychiatry* 2012;53(1):39–47.

- [211] Gillberg C. Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Arch Dis Child* 2003;88(10): 904–10.
- [212] Foreman DM, Foreman D, Prendergast M, Minty B. Is clinic prevalence of ICD- 10 hyperkinesis underestimated? Impact of increasing awareness by a questionnaire screen in an UK clinic. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2001;10 (2):130–4.
- [213] von Polier GG, Vloet TD, Herpertz-Dahlmann B. ADHD and delinquency—a developmental perspective. *Behav Sci Law* 2012;30(2):121–39.
- [214] Young S, Moss D, Sedgwick O, Fridman M, Hodgkins P. A meta-analysis of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in incarcerated populations. *Psychol Med (Paris)* 2015;45(2):247–58.
- [215] Young S, Thome J. ADHD and offenders. *World J Biol Psychiatry* 2011;12 (Suppl 1):124–8.
- [216] Young S, Goodwin E. Attention-deficit/hyperactivity disorder in persistent criminal offenders: the need for specialist treatment programs. *Expert Rev Neurother* 2010;10(10):1497–500, doi:http://dx.doi.org/10.1586/ern.10.142.
- [217] D'Amelio R, Retz W, Philipsen A, Rösler M. *Psychoedukation und Coaching ADHS im Erwachsenenalter. Manual zur Leitung von Patienten- und Angehörigengruppen.* München: Urban & Fischer Elsevier; 2009.
- [218] Hirvikoski T, Waaler E, Lindstrom T, Bolte S, Jokinen J. Cognitive behavior therapy-based psychoeducational groups for adults with ADHD and their significant others (PEGASUS): an open clinical feasibility trial. *Atten Defic Hyperact Disord* 2015;7(1):89–99.
- [219] Hirvikoski T, Lindström T, Carlsson J, Waaler E, Jokinen J, Bölte S. Psychoeducational groups for adults with ADHD and their significant others (PEGASUS): a pragmatic multicenter and randomized controlled trial. *Eur Psychiatry* 2017;9(44):141–52.
- [220] Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: adult attention deficit- hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2013;369(20):1935–44.
- [221] Bushe C, Day K, Reed V, Karlsdotter K, Berggren L, Pitcher A, et al. A network meta-analysis of atomoxetine and osmotic release oral system methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients. *J Psychopharmacol* 2016;30(5):444–58.
- [222] Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci 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 (9):727–38.
- [223] Koesters M, Becker T, Kilian R, Fegert JM, Weinmann S. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2009;23(7):733–44.
- [224] Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 2010;71(6):754–63.
- [225] Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs* 2011;25(2):157–69.
- [226] Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(6) CD007813.
- [227] Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(9):961–9.
- [228] Philipsen A, Jans T, Graf E, Matthies S, Borel P, Colla M, et al. Effects of group psychotherapy, individual counseling, methylphenidate, and placebo in the treatment of adult Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72(12):1199–210, doi:http://dx.doi.org/ 10.1001/jamapsychiatry.2015.2146.
- [229] Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Sjolander A, Larsson H. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry* 2014;71(3):319–25.
- [230] Lichtenstein P, Larsson H. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2013;368(8):776.
- [231] Chen Q, Sjolander A, Runeson B, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, Larsson H. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 2014;348:g3769.
- [232] Chang Z, D'Onofrio BM, Quinn PD, Lichtenstein P, Larsson H. Medication for attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for depression: a nationwide longitudinal cohort study. *Biol Psychiatry* 2016;80(12): 916–22.
- [233] Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, D'Onofrio B, Serlachius E, Fazel S, et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2014;55(8):878–85.
- [234] Sharman J, Pennick M. Lisdexamfetamine prodrug activation by peptidase mediated hydrolysis in the cytosol of red blood cells. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:2275–80.
- [235] Setyawan J, Hodgkins P, Guerin A, Gauthier G, Cloutier M, Wu EQ, et al. Comparing treatment adherence of lisdexamfetamine and other medications for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis. *J Med Econ* 2013;16(7):962–75.
- [236] Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69(9):1364–73.
- [237] Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Squires L, Giblin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct* 2010;6:34.
- [238] Dupaul GJ, Weyandt LL, Rossi JS, Vilaro BA, O'Dell SM, Carson KM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in college students with ADHD. *J Atten Disord* 2012;16(3):202–20.
- [239] Maneeton N, Maneeton B, Suttajit S, Reungyos J, Srisurapanont M, Martin SD. Exploratory meta-analysis

- on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. Drug design. development and therapy. 2014;8:1685–93.
- [240] Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs* 2014;28(6):497–511. J.J.S. Kooij et al. / *European Psychiatry* 56 (2019) 14–34 31
- [241] Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA, et al. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2013;74(7):694–702.
- [242] Epstein T, Patsopoulos NA, Weiser M. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(9) CD005041.
- [243] Martinez-Raga J, Knecht C, Szerman N, Martinez MI. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2013;27(1):15–30.
- [244] Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. 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.
- [245] Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2013;23(6):534–41.
- [246] Westover AN, Halm EA. Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events?: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:41.
- [247] Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA : J Am Med Assoc* 2011;306(24):2673–83.
- [248] Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, Daniel GW, Newcomb C, Guevara JP, et al. Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *Am J Psychiatry* 2012;169(2):178–85.
- [249] Shin JY, Roughead EE, Park BJ, Pratt NL. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ* 2016;353:i2550.
- [250] Asherson P, Bushe C, Saylor K, Tanaka Y, Deberdt W, Upadhyaya H. Efficacy of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: an integrated analysis of the complete database of multicenter placebo controlled trials. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2014;28(9):837–46.
- [251] Asherson P, Young S, Adamou M, Bolea B, Coghill D, Gudjonsson G, et al. *Handbook for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*. UKAAN, Springer Healthcare Communications; 2013.
- [252] Ginsberg Y, Ahlqvist-Rastad J, AM K, Barroso J, Bergquist F, Brodd G, et al. Läkemedel vid adhd – behandlingsrekommendation. *Information från Läkemedelsverket* 2016;(2):13–23.
- [253] Quinn PD, Chang Z, Hur K, Gibbons RD, Lahey BB, Rickert ME, et al. ADHD medication and substance-related problems. *Am J Psychiatry* 2017;174 (9):877–85.
- [254] Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, Qiao M, Rubin R, Hollandbeck M, et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2009;26 (3):212–21.
- [255] Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ, Ramsey JL, Carlson C, Bartky EJ, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17 (4):407–20.
- [256] Posey DJ, McDougale CJ. Guanfacine and guanfacine extended release: treatment for ADHD and related disorders. *CNS Drug Rev* 2007;13(4):465–74.
- [257] Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine extended release: a new pharmacological treatment option in Europe. *Clin Drug Investig* 2016;36 (1):1–25.
- [258] Butterfield ME, Saal J, Young B, Young JL. Supplementary guanfacine hydrochloride as a treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: a double blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res* 2016;236:136–41.
- [259] Kollins SH, Jain R, Brams M, Segal S, Findling RL, Wigal SB, et al. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics* 2011;127(6) e1406-13.
- [260] Jain R, Segal S, Kollins SH, Khayrallah M. Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50(2):171–9.
- [261] Palumbo DR, Sallee FR, Pelham Jr. WE, Bukstein OG, Daviss WB, McDermott MP. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(2):180–8.
- [262] Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(8):886–94.
- [263] Maneeton N, Maneeton B, Intaprasert S, Woottiluk P. A systematic review of randomized controlled trials of bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1439–49.
- [264] Hamedi M, Mohammadi M, Ghaleiha A, Keshavarzi Z, Jafarnia M, Keramatfar R, et al. Bupropion in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind study. *Acta Med Iran* 2014;52(9):675–80.
- [265] Ghanizadeh A. A systematic review of reboxetine for treating patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry* 2015;69(4):241–8.
- [266] Riahi F, Tehrani-Doost M, Shahrivar Z, Alaghband-Rad J. Efficacy of reboxetine in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Hum Psychopharmacol* 2010;25(7-8):570–6.
- [267] Otasowie J, Castells X, Ehimare UP, Smith CH. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(9) CD006997.
- [268] Prince JB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Millstein R, Polisner DA, et al. A controlled study of nortriptyline in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10 (3):193–204.

- [269] Weiss M, Hechtman L, Adult ARG. A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Clin Psychiatry* 2006;67 (4):611–9.
- [270] Arnold VK, Feifel D, Earl CQ, Yang R, Adler LA. A 9-week, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD. *J Atten Disord* 2014;18(2):133–44.
- [271] Wang GJ, Volkow ND, Wigal T, Kollins SH, Newcorn JH, Telang F, et al. Long term stimulant treatment affects brain dopamine transporter level in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *PLoS One* 2013;8(5) e63023.
- [272] Cavero I, Guillon JM. Safety pharmacology assessment of drugs with biased 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonism mediating cardiac valvulopathy. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2014;69(2):150–61.
- [273] Droogmans S, Kerkhove D, Cosyns B, Van Camp G. Role of echocardiography in toxic heart valvulopathy. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(4):467–76.
- [274] Seixas M, Weiss M, Muller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2012;26(6):753–65.
- [275] Sobanski E, Bruggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257(7):371–7.
- [276] Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacother* 2014;48(2):209–25.
- [277] Bazire S. Psychotropic drug directory 2010. Aberdeen: HealthComm UK Ltd; 2010.
- [278] Viktorin A, Ryden E, Thase ME, Chang Z, Lundholm C, D’Onofrio BM, et al. The risk of treatment-emergent mania with methylphenidate in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2016 appiajp 201616040467.
- [279] Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *J Psychopharmacol* 2015;29(1):15–23.
- [280] Steinhausen HC, Bisgaard C. Substance use disorders in association with attention-deficit/hyperactivity disorder, co-morbid mental disorders, and medication in a nationwide sample. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24 (2):232–41.
- [281] Levin FR, Mariani JJ, Specker S, Mooney M, Mahony A, Brooks DJ, et al. Extended-release mixed amphetamine salts vs placebo for comorbid adult Attention-Deficit/Hyperactivity disorder and cocaine use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72(6):593–602.
- [282] Konstenius M, Jayaram-Lindstrom N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 2014;109(3):440–9.
- [283] Skoglund C, Brandt L, Almqvist C, D’Onofrio BM, Konstenius M, Franck J, et al. Factors associated with adherence to methylphenidate treatment in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36(3):222–8.
- [284] Perez de los Cobos J, Sinol N, Perez V, Trujols J. Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(2):337–56.
- [285] Crunelle CL, van den Brink W, Moggi F, Konstenius M, Franck J, Levin FR, et al. International consensus statement on screening, diagnosis and treatment of substance use disorder patients with comorbid attention Deficit/ Hyperactivity disorder. *Eur Addict Res* 2018;24(1):43–51.
- [286] Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K, Vaaler A, Nordahl HM. Prevalence of comorbid substance use disorder during long-term central stimulant treatment in adult ADHD. *Adhd Atten Deficit Hyperact Disord* 2013;5 (1):59–67.
- [287] Klassen LJ, Bilkey TS, Katzman M, Chokka P. Comorbid attention Deficit/ Hyperactivity disorder and substance use disorder: treatment considerations. *Curr Drug Abuse Rev* 2012.
- [288] Cheung CH, Frazier-Wood AC, Asherson P, Rijdsdijk F, Kuntsi J. Shared cognitive impairments and aetiology in ADHD symptoms and reading difficulties. *PLoS One* 2014;9(6)e98590.
- [289] Rabiner DL, Anastopoulos AD, Costello EJ, Hoyle RH, McCabe SE, Swartzwelder HS. The misuse and diversion of prescribed ADHD medications by college students. *J Atten Disord* 2009;13(2):144–53.
- [290] Besag FM. ADHD treatment and pregnancy. *Drug Saf: Int J Med Toxicol Drug Exp* 2014;37(6):397–408.
- [291] Dideriksen D, Pottegård A, Hallas J, Aagaard L, Damkier P. First trimester in utero exposure to methylphenidate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013;112 (2):73–6. 32 J.J.S. Kooij et al. / *European Psychiatry* 56 (2019) 14–34
- [292] Pottegård A, Hallas J, Andersen JT, Løkkegaard EC, Dideriksen D, Aagaard L, et al. First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry* 2014;75(1):e88–93.
- [293] Huybrechts KF, Broms G, Christensen LB, Einarsdottir K, Engeland A, Furu K, 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 (2):167–75.
- [294] Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Wajnberg R, Borisch C, Beck E, et al. Methylphenidate in pregnancy: a multicenter, prospective, comparative, observational study. *J Clin Psychiatry* 2016;77(9):1176–81.
- [295] Bro SP, Kjaersgaard MI, Parner ET, Sorensen MJ, Olsen J, Bech BH, et al. Adverse pregnancy outcomes after exposure to methylphenidate or atomoxetine during pregnancy. *Clin Epidemiol* 2015;7:139–47.
- [296] Haervig KB, Mortensen LH, Hansen AV, Strandberg-Larsen K. Use of ADHD medication during pregnancy from 1999 to 2010: a Danish register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(5):526–33.
- [297] McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E, Glover V, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol* 2017;31(5): 519–52.

- [298] Bolea-Alamanac BM, Green A, Verma G, Maxwell P, Davies SJ. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(1):96–101.
- [299] Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2015;445:1–28.
- [300] Freeman MP. ADHD and pregnancy. *Am J Psychiatry* 2014;171(7):723–8.
- [301] Atomoxetine [Internet]. U.S. National Library of Medicine. Date accessed: 22.10.2017. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r? db +lactmed:@term+@DOCNO+826>.
- [302] Guanfacine [Internet]. U.S. National Library of Medicine. Date accessed: 22.10.2017. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r? db +lactmed:@term+@DOCNO+631>.
- [303] Clonidine [Internet]. U.S. National Library of Medicine. Date accessed: 22.10.2017. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r? db +lactmed:@term+@DOCNO+73>.
- [304] Lisdexamfetamine [Internet]. U.S. National Library of Medicine. Date accessed: 22.10.2017. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/ search2/r?db +lactmed:@term+@DOCNO+834>.
- [305] Bupropion [Internet]. U.S. National Library of Medicine. Date accessed: 22.10.2017. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r? db +lactmed:@term+@DOCNO+321>.
- [306] Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int* 2005;22(3):559–70.
- [307] van Veen MM, Kooij JJ, Boonstra AM, Gordijn MC, van Someren EJ. Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biol Psychiatry* 2010;67(11):1091–6.
- [308] Kooij JJ, Bijlenga D. The circadian rhythm in adult attention-deficit/ hyperactivity disorder: current state of affairs. *Exp Rev Neurother*. 2013;13 (10):1107–16.
- [309] Kidwell KM, Van Dyk TR, Lundahl A, Nelson TD. Stimulant medications and sleep for youth with ADHD: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136 (6):1144–53.
- [310] Snitselaar MA, Smits MG, van der Heijden KB, Spijker J. Sleep and circadian rhythmicity in adult ADHD and the effect of stimulants. *J Atten Disord* 2017;21(1):14–26.
- [311] Barrett JR, Tracy DK, Giaroli G. To sleep or not to sleep: a systematic review of the literature of pharmacological treatments of insomnia in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23(10):640–7.
- [312] Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46 (2):233–41.
- [313] Hirvikoski T, Waaler E, Alfredsson J, Pihlgren C, Holmstrom A, Johnson A, et al. Reduced ADHD symptoms in adults with ADHD after structured skills training group: results from a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2011;49(3):175–85.
- [314] Young S, Emilsson B, Sigurdsson JF, Khondoker M, Philipp-Wiegmann F, Baldursson G, et al. A randomized controlled trial reporting functional outcomes of cognitive-behavioural therapy in medication-treated adults with ADHD and comorbid psychopathology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267(3):267–76.
- [315] Jensen CM, Amdisen BL, Jorgensen KJ, Arnfred SM. Cognitive behavioural therapy for ADHD in adults: systematic review and meta-analyses. *Atten Defic Hyperact Disord* 2016;8(1)3–11, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s12402-016-0188-3> Epub 2016 Jan 22.
- [316] Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, Kahle J, Young S. Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *PLoS One* 2015;10(2)e0116407, doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone eCollection 2015>.
- [317] Philipsen A. Psychotherapy in adult attention deficit hyperactivity disorder: implications for treatment and research. *Expert rev*. 2012;12 (10):1217–25.
- [318] Mongia M, Hechtman L. Cognitive behavior therapy for adults with attention deficit/ hyperactivity disorder: a review of recent randomized controlled trials. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14(5):561–7.
- [319] Safren SA, Otto MW, Sprich S, Winett CL, Wilens TE, Biederman J. Cognitive- behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behav Res Ther* 2005;43(7):831–42.
- [320] Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, Surman C, Knouse L, Groves M, et al. Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(8):875–80.
- [321] Young S, Khondoker M, Emilsson B, Sigurdsson JF, Philipp-Wiegmann F, Baldursson G, et al. Cognitive-behavioural therapy in medication-treated adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and co-morbid psychopathology: a randomized controlled trial using multi-level analysis. *Psychol Med (Paris)* 2015;45(13)2793–804, doi:<http://dx.doi.org/10.1017/S0033291715000756> Epub 2015 May 29.
- [322] Emilsson B, Gudjonsson G, Sigurdsson JF, Baldursson G, Einarsson E, Olafsdottir H, et al. Cognitive behaviour therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent Symptoms: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2011;11(116).
- [323] Young S, Bramham J. Cognitive-behavioural therapy for ADHD in adolescents and adults: a psychological guide to practice. 2nd edition ed Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2012.
- [324] Knouse LE, Safren SA. Current status of cognitive behavioral therapy for adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Clin North Am* 2010;33 (3):497–509.
- [325] Newark PE, Stieglitz RD. Therapy-relevant factors in adult ADHD from a cognitive behavioural perspective. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010;2 (2):59–72.
- [326] Torrente F, Lopez P, Alvarez Prado D, Kichic R, Cetkovich-Bakmas M, Lischinsky A, et al. Dysfunctional cognitions and their emotional, behavioral, and functional correlates in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): is the cognitive-behavioral model valid? *J Atten Disord* 2014;18(5)412–24, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/1087054712443153> Epub 2012 May 24.
- [327] Kubik JA. Efficacy of ADHD coaching for adults with ADHD. *J Atten Disord* 2010;13(5)442–53, doi:<http://>

- dx.doi.org/10.1177/1087054708329960 Epub 2009 Mar 10.
- [328] Prevatt F, Yelland S. An empirical evaluation of ADHD coaching in college students. *J Atten Disord* 2015;19(8):666–77, doi:http://dx.doi.org/10.1177/1087054713480036 Epub 2013 Mar 18.
- [329] Hepark S, Janssen L, de Vries A, Schoenberg PL, Donders R, Kan CC, et al. The efficacy of adapted MBCT on core symptoms and executive functioning in adults with ADHD: a preliminary randomized controlled trial. *J Atten Disord* 2015;20:1087054715613587.
- [330] Schoenberg PL, Hepark S, Kan CC, Barendregt HP, Buitelaar JK, Speckens AE. Effects of mindfulness-based cognitive therapy on neurophysiological correlates of performance monitoring in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2014;125(7):1407–16.
- [331] Cairncross M, Miller CJ. The effectiveness of mindfulness-based therapies for ADHD: a meta-analytic review. *J Atten Disord* 2016.
- [332] Braun S, Zeidler J, Linder R, Engel S, Verheyen F, Greiner W. Treatment costs of attention deficit hyperactivity disorder in Germany. *Eur J Health Econ* 2013;14(6):939–45.
- [333] Swensen A, Birnbaum HG, Ben Hamadi R, Greenberg P, Cremieux PY, Secnik K. Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *J Adolesc Health* 2004;35(4):346 e1-9.
- [334] Birnbaum HG, Kessler RC, Lowe SW, Secnik K, Greenberg PE, Leong SA, et al. Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Curr Med Res Opin* 2005;21(2):195–206.
- [335] Marchetti A, Magar R, Lau H, Murphy EL, Jensen PS, Conners CK, et al. Pharmacotherapies for attention-deficit/hyperactivity disorder: expected- cost analysis. *Clin Ther* 2001;23(11):1904–21.
- [336] Matza LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost effectiveness and resource allocation: C/E*. 2005;3:5.
- [337] Daley D, Jacobsen RH, Lange AM, Sørensen A, Walldorf J. *Costing adult attention deficit hyperactivity disorder*. New York: Oxford University Press; 2015.
- [338] Fredriksen M, Halmoy A, Faraone SV, Haavik J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(6):508–27.
- [339] Gilmore A, Milne R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10(2):85–94.
- [340] King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess (Rockv)* 2006;10(23) iii-iv, xiii-146.
- [341] Narayan S, Hay J. Cost effectiveness of methylphenidate versus AMP/DEX mixed salts for the first-line treatment of ADHD. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2004;4(6):625–34.
- [342] Zupancic J, Miller A, Raina P, Lee S, Klassen A, Olsen L. Part 3: economic evaluation of pharmaceutical and psychological/behavioural therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Miller A, Lee SK, Raina P, editors. *J.J.S. Kooij et al. / European Psychiatry* 56 (2019) 14–34 33 Review of therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Ottawa, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 1998.
- [343] Donnelly M, Haby MM, Carter R, Andrews G, Vos T. Cost-effectiveness of dexamphetamine and methylphenidate for the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38(8):592–601.
- [344] Wu EQ, Hodgkins P, Ben-Hamadi R, Setyawan J, Xie J, Sikirica V, et al. Cost effectiveness of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic literature review. *CNS Drugs* 2012;26(7):581–600.
- [345] Lebowitz MS. Stigmatization of ADHD: a developmental review. *J Atten Disord* 2016;20(3):199–205.
- [346] Baeyens D, Moniquet A, Danckaerts M, van der Oord S. [A comparative study of the structural stigmatisation of ADHD and autism spectrum disorder in Flemish newspapers]. *Tijdschr Psychiatr* 2017;59(5):269–77.
- [347] Corrigan PW, Shapiro JR. Measuring the impact of programs that challenge the public stigma of mental illness. *Clin Psychol Rev* 2010;30(8):907–22.
- [348] Mueller AK, Fuermaier ABM, Koerts J, Tucha L. Stigma in attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2012;4(3):101–14.
- [349] McKeague L, Hennessy E, O’Driscoll C, Heary C. Retrospective accounts of self stigma experienced by young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) or depression. *Psychiatr Rehabil J* 2015;38(2):158–63.
- [350] Fuermaier AB, Tucha L, Mueller AK, Koerts J, Hauser J, Lange KW, et al. Stigmatization in teachers towards adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Springerplus* 2014;3:26.
- [351] Tatlow-Golden M, Prihodova L, Gavin B, Cullen W, McNicholas F. What do general practitioners know about ADHD? Attitudes and knowledge among first-contact gatekeepers: systematic narrative review. *BMC Fam Pract* 2016;17(1):129.
- [352] Brohan E, Henderson C, Wheat K, Malcolm E, Clement S, Barley EA, et al. Systematic review of beliefs, behaviours and influencing factors associated with disclosure of a mental health problem in the workplace. *BMC Psychiatry* 2012;12:11.
- [353] CADDRA. *Canadian ADHD practice guidelines. third edition* Toronto, ON: Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance; 2011.

