

Université de Montréal

**Évaluation préliminaire de l'efficacité de la duloxétine
dans le déficit de l'attention chez l'adulte : essai
randomisé contrôlé**

par

Mathieu Bilodeau

Sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences

Sciences biomédicales

option Sciences psychiatriques

Janvier 2012

© Mathieu Bilodeau, 2012

Université de Montréal

Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé :

Évaluation préliminaire de l'efficacité de la duloxétine dans le déficit de l'attention chez
l'adulte : essai randomisé contrôlé

Présenté par :

Mathieu Bilodeau

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Marc Lavoie, président-rapporteur

Smadar Valérie Tourjman, directeur de recherche

Paul Lespérance, co-directeur

Miriam Beauchamp, co-directrice

Olivier Lipp, membre du jury

Résumé

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est de plus en plus reconnu chez l'adulte. Les psychostimulants représentent la première ligne de traitement, mais ceux-ci ne sont parfois pas tolérés, peuvent être contre-indiqués ou ne pas être efficaces. Les médicaments non stimulants constituent une alternative mais ont été insuffisamment explorés. Cette thèse présente un essai clinique randomisé contrôlé de 30 sujets souffrant de TDAH qui ont reçu soit la duloxétine 60 mg par jour ou le placebo pendant une période de 6 semaines. Le *Conners' Adult ADHD Rating Scale* (CAARS) et le *Clinical Global Impression scale* (CGI) ont été utilisés pour mesurer la sévérité des symptômes et l'amélioration clinique. Le *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) et le *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) ont été choisis pour vérifier l'impact sur la symptomatologie anxio-dépressive. Les résultats démontrent que les sujets ayant reçu la duloxétine avait un score au CGI-Severity (CGI-S) inférieur au groupe contrôle à 6 semaines de traitement et une amélioration plus importante au CGI-Improvement (CGI-I). Ce groupe démontre également des diminutions supérieures des scores à plusieurs sous-échelles du CAARS. Aucun effet n'a été observé sur le HARS et le HDRS. Le taux de retrait du bras duloxétine remet par contre en question la dose initiale choisie dans ce protocole. La duloxétine semble donc une option prometteuse dans le traitement du TDAH chez l'adulte et la réplication des données cliniques serait la prochaine étape pour confirmer ces résultats.

Mots-clés : TDAH, adulte, traitement, duloxétine, cymbalta, non-stimulant, antidépresseur

Abstract

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is increasingly recognized in adults. Stimulants are first-line treatment options but can be ineffective, poorly tolerated or contraindicated in some patients. For these patients, non-stimulants can be an interesting option; however, this heterogeneous class has been insufficiently studied. This thesis presents the results of a pilot study. In this randomized controlled clinical trial, thirty adults with ADHD received either placebo or duloxetine 60 mg daily for 6 weeks. The *Conners' Adult ADHD Rating Scale* (CAARS) and the *Clinical Global Impression* scale (CGI) were chosen to assess symptom severity and clinical improvement. The *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) and the *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) were used to measure the effect on anxiety and depressive symptoms. In summary, the duloxetine group showed a lower score on CGI-Severity at week 6, greater improvement on CGI-Improvement and greater decreases on multiple subscales of the CAARS. There was no treatment group effect on HDRS or HARS scores. Tolerability was an issue with participants in the duloxetine group and the dose titration schedule chosen in this study should be revised. This is the first clinical trial of duloxetine in adults with ADHD. This medication seems to improve symptoms in this condition but further studies are required to replicate these findings in larger samples of ADHD adults.

Keywords : ADHD, adult, treatment, duloxetine, cymbalta, non-stimulant, antidepressant

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
1.1. Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité	4
1.1.1. Historique du diagnostic	4
1.1.2. Critères diagnostiques du TDAH	5
1.1.3. Impact fonctionnel	9
1.1.4. Épidémiologie	10
1.2. Physiopathologie du TDAH	12
1.2.1. Génétique	12
1.2.2. Imagerie structurale	13
1.2.3. Imagerie fonctionnelle	13
1.2.4. Neurochimie	14
1.2.5. Déficits neuropsychologiques	15
1.2.6. Facteurs environnementaux	16
1.2.7. Facteurs psychosociaux	16
1.3. Traitements pharmacologiques du TDAH	17
1.3.1. Stimulants	17
1.3.2. Non-stimulants	21
1.4. Duloxétine	28
1.4.1. Propriétés pharmacologiques	28
1.4.2. Effets secondaires	29
1.4.3. Contre-indications	Error! Bookmark not defined.
1.4.4. Indications thérapeutiques	31
1.4.5. Duloxétine et TDAH	31
2. RATIONNELLE	38
2.1. Hypothèses	39
2.2. Objectifs	40
2.2.1. Objectifs primaires	40
2.2.2. Objectifs secondaires	40

3. POPULATION À L'ÉTUDE	41
3.1. Critères d'inclusion	41
3.2. Critères d'exclusion	44
3.3. Exclusion d'un sujet lors du suivi	48
4. MÉTHODOLOGIE	48
4.1. Résumé du devis expérimental	48
4.2. Descriptions des phases de l'essai clinique	50
4.2.1. Recrutement	50
4.2.2. Phase 1: évaluation initiale	51
4.2.3. Phase 2: duloxétine versus placebo	53
4.3. Dose	55
4.4. Outils de mesure	55
4.4.1. Mesures pour l'objectif primaire	55
4.4.2. Mesures pour les objectifs secondaires	58
4.4.3. Mesures de sécurité	59
4.5. Statistiques	60
4.5.1. Détermination de la taille de l'échantillon	60
4.5.2. Analyses	61
5. RÉSULTATS	62
6. DISCUSSION	87
6.1. Impact de la duloxétine sur les symptômes de TDAH	88
6.2. Impact de la duloxétine sur les symptômes anxio-dépressifs	91
6.3. Tolérabilité de la duloxétine	93
7. CONCLUSION	95

8. BIBLIOGRAPHIE

Liste des tableaux

Tableau I: interventions et mesures effectuées lors de l'essai clinique

Tableau II: analyse de puissance, comparaison entre 2 échantillons (test t de Student)

Article 2:

Table 1. Patient Demographic and Baseline Characteristics

Table 2. Mean percent change (standard deviation) for CAARS-S:L subscales

Liste des figures

Figure 1: structure chimique du méthylphénidate

Figure 2: structure chimique de la dextroamphétamine

Figure 3: structure chimique de l'atomoxétine

Figure 4: structure chimique du bupropion

Figure 5: structure chimique de la désipramine

Figure 6: structure chimique de la venlafaxine

Figure 7: structure chimique de la guanfacine

Figure 8: structure chimique de l'oxcarbazépine

Figure 9: structure chimique de la duloxétine

Figure 10: devis expérimental de l'essai clinique

Article 2:

Figure 1: CGI-S score change over the 6 week treatment period

Figure 2: CGI-I score change over the 6 week treatment period

Figure 3: CAARS-Inv:SV Inattentive subscale score change over the 6 week treatment period

Figure 4: Mean percent change for CAARS-S:L subscales

Listes des sigles et abréviations

ADHD: Attention deficit/hyperactivity disorder

CAARS: Conners' Adult ADHD Rating Scale

CAARS-Inv:SV: Conners' Adult attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale

Investigator Report : Screening Version

CAARS-S:L: Conners' Adult attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-Self

Report : Long Version

CGI: Clinical Global Impressions scale

CGI-I: Clinical Global Impression - Improvement scale

CGI-S: Clinical Global Impression - Severity scale

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text

Revision

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale

HDRS-17: Hamilton Depression Rating Scale-17 items

IRSN: inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

MINI: MINI international neuropsychiatric interview

TDAH: trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

Remerciements

Le travail présenté dans cette thèse s'est inscrit dans le cadre d'une maîtrise en sciences biomédicales intégrée à ma formation postdoctorale en psychiatrie. Ce projet n'aurait jamais vu le jour sans les ambitions contagieuses de ma directrice de thèse, Dre Valérie Tourjman, qui a su repérer mon intérêt pour la pharmacologie. Je la remercie de m'avoir guidé tout au long de ce processus et d'avoir cru au projet en y contribuant de ses fonds de recherche. J'aimerais également souligner l'appui financier du département de psychiatrie du CHUM qui a facilité l'exécution du projet dès ses débuts.

J'aimerais remercier le Dr Robert Élie qui a su avec ses qualités de pédagogue me vulgariser ces notions complexes d'épidémiologie qui sont le cauchemar de tant de résidents en médecine.

J'aimerais remercier mes parents qui m'ont toujours soutenu dans mes études et continuent à s'intéresser à mes projets en ce sens.

Finalement, toute ma gratitude à mes proches et mes collègues résidents en psychiatrie qui ont su me donner l'énergie nécessaire pour affronter les multiples surprises et embuches qui peuvent survenir lors d'un essai randomisé contrôlé. Une pensée particulière pour Tarek Simon pour avoir mis la main à la pâte dans toutes les étapes du projet et pour m'avoir appuyé moralement jusqu'au dépôt de cette thèse.

1. Introduction

Afin de présenter les données pertinentes à la compréhension et l'élaboration des hypothèses et du protocole de recherche présentés dans cette thèse, l'introduction est divisée en 4 sections.

Dans la première partie, l'évolution du concept de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est explorée avec une attention particulière à son contexte historique, ses critères diagnostiques, son impact fonctionnel sur le sujet et les données épidémiologies associées.

Ensuite, les connaissances physiopathologiques sur le TDAH sont exposées. Cette section résume les données acquises sur les facteurs génétiques et environnements, l'imagerie structurale et fonctionnelle, les facteurs neurochimiques et les déficits neuropsychologiques retrouvés dans le TDAH.

En troisième lieu, les différents traitements pharmacologiques disponibles sont présentés selon les évidences cliniques disponibles à ce jour.

Finalement, les connaissances accumulées sur la duloxétine, molécule à l'étude dans l'essai clinique de cette thèse, sont présentées.

L'accent sera mis, tout au long de l'élaboration de cette thèse, sur le TDAH chez l'adulte et les traitements de la classe des non-stimulants, puisque ce sont les données le plus étroitement reliées à l'essai clinique présenté.

L'apport des coauteurs des deux articles intégrés au corpus de cette thèse est défini de la façon suivante :

Pour l'article *Improvement with Duloxetine in an Adult ADHD Patient*[1], Smadar Valérie Tourjman a évalué et traité le sujet présenté. Elle a révisé l'article écrit par Mathieu Bilodeau.

Pour l'article *Duloxetine in Adults with ADHD: a Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study* qui sera soumis sous peu pour publication :

Miriam Beauchamp a prêté son expertise neuropsychologique et a révisé le protocole.

Mathieu Bilodeau a élaboré le protocole de recherche, les documents soumis aux comités d'éthique et à Santé Canada, a évalué et suivi les sujets dans le protocole. Il a rédigé l'article en y intégrant les commentaires et suggestions de tous les coauteurs avant soumission.

Jean-Pierre Dorée a contribué à la conception de l'étude

Simon Dubreucq a participé à la révision du protocole de recherche.

Paul Lespérance a révisé le protocole de recherche initialement en plus d'assurer la supervision clinique de l'essai à l'Hôpital Notre-Dame (CHUM).

Tarek Simon a participé en tant qu'assistant de recherche à la saisie de données et à la passation d'auto-questionnaires.

Smadar Valérie Tourjman a conçu le principe de l'étude, a supervisé le développement du protocole et projet dans son ensemble dans les 2 sites hospitaliers, soit l'Hôpital Notre-Dame et l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, en plus de participer au recrutement et à l'évaluation initiale de sujets de recherche.

1.1. Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

1.1.1. Historique du diagnostic

Les premières mentions d'un syndrome en lien avec l'hyperactivité remontent à 1798 alors que Sir Alexander Crichton écrit dans un livre sur le *mental restlessness*[2]. La définition clinique plus formelle du TDAH devra attendre la deuxième moitié du 20^e siècle alors que déjà plusieurs cliniciens appelaient ce trouble de diverses façons: *minimal brain damage*, *minimal brain dysfunction* ou *minimal brain disorder*[3]. Le DSM-II[4] campe le terme «réaction hyperkinétique de l'enfance» qui axe davantage sur la particularité hyperactive de ce désordre. Avec la nouvelle définition établie par le DSM-III[5] en 1980, l'emphase est davantage sur l'aspect inattentif du trouble qui se nomme alors «trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité». En 1987, lors de la révision du DSM-III[6], le focus revient sur l'hyperactivité avec le «trouble hyperactivité avec déficit d'attention». Les connaissances tirées de la recherche clinique permettront l'élaboration actuelle du trouble qui place les symptômes inattentifs et hyperactifs davantage sur un pied d'égalité.

Alors que le TDAH chez l'enfant était déjà identifié au 19^e siècle, il faudra attendre 1976 pour que le terme soit appliqué à l'adulte dans une étude où Wood et coll.[7] tentent de vérifier l'hypothèse que le *minimal brain damage* (ancien terme pour le TDAH) pourrait vraisemblablement persister à l'âge adulte. La recherche sur le sujet s'est intensifiée vers la

fin des années 90 et le diagnostic, alors qu'il était mis en doute par plusieurs, est maintenant reconnu chez l'adulte. Cependant, la validité diagnostique de cette condition continue à être un sujet de controverse [8].

1.1.2. Critères diagnostiques du TDAH

Les critères diagnostiques actuels tels qu'établis par le DSM-IV-TR sont ceux qui sont le plus utilisés en clinique et en recherche[9]. Ce manuel définit cette psychopathologie par un ensemble de critères qui doivent être satisfaits afin d'établir le diagnostic. Selon celui-ci, le TDAH est caractérisé par «un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité/impulsivité, plus fréquent et plus sévère que ce qu'on observe habituellement chez des sujets d'un niveau de développement similaire» (p. 99). Il doit y avoir présence d'au moins 6 symptômes de la sphère inattention et/ou 6 symptômes de la sphère hyperactivité/impulsivité qui doivent persister pendant au moins 6 mois.

Les symptômes d'inattention sont libellés de la façon suivante:

- «a) souvent, ne parvient pas à prêter attention aux détails, ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités
- b) a souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux
- c) semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement
- d) souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (cela n'est pas dû à un comportement d'opposition, ni à une incapacité à comprendre les consignes)

6

- e) a souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités
- f) souvent, évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (comme le travail scolaire ou les devoirs à la maison)
- g) perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (p. ex. jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres ou outils)
- h) souvent, se laisse distraire par des stimulus [sic] externes
- i) a des oublis fréquents dans la vie quotidienne» (p. 107-108)

Les symptômes d'hyperactivité-impulsivité sont libellés de la façon suivante:

«Hyperactivité

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

Impulsivité

- g) laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée
- h) a souvent du mal à attendre son tour
- i) interrompt souvent les autres ou impose sa présence (p. ex., fait irruption dans les conversations ou dans les jeux)» (p. 108)

Le tout doit également causer un dysfonctionnement pouvant être mis en évidence dans deux types d'environnements différents. Le début des symptômes doit survenir avant l'âge de 7 ans. Le trouble peut être caractérisé en trois sous-catégories : le type hyperactivité-impulsivité prédominante, le type inattention prédominante et le type mixte, ce dernier remplissant à la fois les critères d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité.

Les critères diagnostiques du DSM-IV-TR pour le TDAH ont été construits en se basant sur des études portant sur des enfants[8]. De ce fait, plusieurs experts doutent que l'on puisse transposer les critères de l'enfant à l'adulte[10]. Une étude de Barkley[11] publiée en 1990 démontre que plusieurs plaintes d'adultes avec TDAH ne sont pas incluses dans les critères du DSM-IV-TR. Parmi ces plaintes, on retrouve la difficulté à se trouver et maintenir un emploi, la faible estime de soi, les difficultés organisationnelles et l'incapacité de performer à la hauteur de ses capacités. D'autres symptômes fréquemment rapportés tels la procrastination, l'intolérance à la frustration, le faible niveau de motivation et l'insomnie ne font pas plus partie des critères du DSM-IV-TR[12]. Il en découle que le clinicien ne peut se fier uniquement sur les classifications diagnostiques existantes et doit porter une attention particulière aux manifestations spécifiques du TDAH chez l'adulte. Afin de pallier

cette lacune, Wender[13], un auteur prolifique dans le domaine, a proposé des critères spécifiques pour le TDAH chez l'adulte. Ceux-ci sont regroupés sous les critères de l'Utah.

Ils se définissent comme suit:

«Présence du trouble dans l'enfance

Présence actuelle d'une hyperactivité motrice et de troubles de l'attention

Présence actuelle d'au moins deux des critères suivants:

- impulsivité
- labilité de l'humeur
- incapacité à accomplir une tâche en entier
- intolérance au stress
- tempérament explosif»

Des changements au diagnostic du TDAH sont considérés pour la version du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) qui devrait être publiée en mai 2013. Les experts qui s'affairent à la révision des critères ont publié en mai 2010 leurs intentions[14]. L'âge du début d'apparition des symptômes devrait passer de 7 à 12 ans. Le nombre de critères nécessaire pour franchir le seuil diagnostique chez les enfants demeure à 6 alors qu'il devrait passer à 4 chez les adultes. Quatre nouveaux critères spécifiques à l'impulsivité sont proposés. Finalement, un nouveau sous-type dit «restreint à l'inattention» (*inattentive presentation restrictive*) est proposé. Il requiert que les critères soient remplis pour l'inattention et il doit être accompagné au plus de 2 critères d'hyperactivité-impulsivité. Le sous-type avec inattention prédominante devra pour sa part avoir plus de 2 critères d'hyperactivité-impulsivité accompagnant les symptômes

d'inattention. Bien que les modifications ne seront confirmées que lors de la publication du DSM-V, ces nouveaux critères pourraient faciliter l'identification de personnes souffrant de cette condition et qui jusqu'à ce jour ne reçoivent pas le traitement approprié.

1.1.3. Impact fonctionnel

L'impact sur la qualité de vie des adultes atteints de TDAH est non négligeable et revêt de multiples facettes que la recherche a pu mettre en lumière dans les dernières décennies. En comparaison avec les adultes ne souffrant pas de ce trouble, ils ont un plus haut taux de divorce, un statut socio-économique plus faible, plus de pertes d'emplois, des relations amoureuses plus instables, plus d'accidents d'automobiles, plus de risque de contracter une infection transmissible sexuellement et un plus haut taux de criminalité[12, 15-17]. Dans une étude épidémiologique menée dans plusieurs pays, 3,5% des travailleurs remplissaient les critères pour le TDAH[18]. Comparativement aux travailleurs sans ce trouble, ces derniers perdaient en moyenne 22.1 jours par année en terme de performance dans leurs fonctions professionnelles. Aux États-Unis, dans un échantillon de population représentative des travailleurs sur le plan national, la perte financière engendrée était estimée à 19.5 milliards de dollars annuellement[19]. Sur le plan relationnel, les adultes atteints de TDAH rapportent avoir plus de difficultés comparativement à un groupe témoin[20]: 28% sont divorcés (15% pour le groupe témoin), 40% s'entendent bien avec leurs pairs (70%), 62% ont une relation stable avec leur conjoint (76%) et 17% perdent rapidement patience avec l'être cher (6%). Au niveau des compétences parentales, les mères souffrant de TDAH ont des taux inférieurs de participation avec leurs enfants, font moins de renforcement positif et ont plus de comportements négatifs à leurs égards[21]. Les

adultes atteints de TDAH ont davantage de collisions automobiles, font plus d'excès de vitesse et ont plus de suspension de permis de conduire comparativement à la population générale[22]. Puisque cette pathologie semble affecter plusieurs sphères de la vie adulte et qu'elle comporte un coût significatif pour l'individu, son entourage et la société, un traitement efficace est essentiel.

1.1.4. Épidémiologie

La prévalence du TDAH chez l'enfant a fait l'objet de nombreuses publications et peut parfois être source de controverse puisque les taux peuvent varier de 0.9% à 20% de la population[23]. Lors de révision de la littérature[24], il semble qu'une prévalence chez l'enfant entre 5 et 10% serait la plus plausible. Biederman et coll. mentionnent en 2000 que lors du passage de l'enfance à l'âge adulte, les symptômes liés à l'hyperactivité et l'impulsivité ont tendance à décliner davantage et de façon plus précoce que les symptômes d'inattention[25]. Dans la même étude, le taux de persistance du diagnostic au début de l'âge adulte était de 40% alors que seulement 10% de la cohorte avait atteint une rémission fonctionnelle complète. Le même auteur estime à 58% le taux de persistance du TDAH complet et subclinique (4 ou 5 symptômes sur 6) au début de l'âge adulte[26].

La prévalence du TDAH chez l'adulte selon le *National Comorbidity Survey Replication* présenté par Kessler et coll.[27] est estimée entre 4 et 5%. Ce sondage représentatif au plan national s'est intéressé à un échantillon de 10 000 citoyens américains âgés de plus de 18 ans. La collecte de données s'est effectuée via des entrevues structurées en mode face-à-face par des évaluateurs entraînés. Cette prévalence représente environ 8 millions de

personnes aux États-Unis. Une étude de Millstein et coll. publiée en 1997 estimait la prévalence des sous-types de TDAH chez l'adulte comme suit : 56% de type mixte, 37% de type inattention prédominante, 2% de type impulsivité prédominante et 5% de type non spécifié[28]. Une étude plus récente de McGough et coll. [29] estime à 53% le type inattention prédominante et à 47% le type mixte et hyperactivité-impulsivité prédominante. Malgré une prévalence aussi élevée, moins de 20% des cas seraient diagnostiqués et encore moins seraient traités(7). Spencer et coll.[30] forment l'hypothèse que la description actuelle de ce diagnostic chez l'adulte étant imparfaite, la prévalence réelle pourrait être sous-estimée.

Environ 75% des adultes avec un TDAH ont une condition psychiatrique supplémentaire[31], d'où l'importance d'une évaluation psychiatrique exhaustive. D'après le *National Comorbidity Survey Replication*(7), les prévalences des comorbidités chez les répondants TDAH étaient de 38,3% pour les troubles de l'humeur (19,4% pour le trouble bipolaire, 18,6% pour la dépression majeure et 12,8% pour la dysthymie), de 47,1% pour les troubles anxieux et de 15% pour les troubles liés aux substances. Les troubles anxieux sont répartis de la façon suivante: 29,3% pour la phobie sociale, 11,9% pour le trouble de stress post-traumatique, 8,9% pour le trouble panique, 8% pour le trouble d'anxiété généralisée, 4% pour l'agoraphobie et 2,7% pour le trouble obsessionnel compulsif. De plus, 40-50% de ces adultes auront un trouble d'abus de substance à un moment de leur vie[16]. Toujours selon la même étude, lorsqu'un clinicien pose le diagnostic d'un épisode dépressif majeur chez l'adulte, il a 9,4% de chance de découvrir un diagnostic concomitant de TDAH. Ces probabilités sont de 22,6% avec la dysthymie et de 21,2% avec la maladie

affective bipolaire. La présence de diagnostics concomitants peut modifier significativement le pronostic d'un patient. Par exemple, dans une étude[32] portant sur les facteurs de rémission de l'épisode dépressif majeur chez les adolescents, la seule présence du TDAH en comorbidité faisait passer le temps de rémission moyen de 14 à 40 semaines. L'importance de rechercher les pathologies psychiatriques associées au TDAH ainsi que de penser au TDAH comme accompagnant certaines psychopathologies est donc primordiale.

1.2. Physiopathologie du TDAH

Le TDAH est un trouble neurobiologique qui est, selon les hypothèses les plus plausibles, le résultat de l'interaction de facteurs neurochimiques[33], génétiques[34], d'anomalies structurales du système nerveux central[35] et de facteurs environnementaux[36]

1.2.1. Génétique

L'apport de la génétique au TDAH est maintenant bien établi. Initialement, les études ont démontré que ce trouble avait une prévalence accrue au sein de la famille. Chez 457 proches au 1^{er} degré d'enfants atteints de TDAH, la prévalence de ce trouble était estimée à 25,1% comparativement à 4,6% chez les proches d'enfants sans TDAH.[37] Inversement, chez les enfants de parents diagnostiqués avec un TDAH, la prévalence peut atteindre 57%[38]. Les études portant sur les jumeaux indiquent une héritabilité de cette psychopathologie à un niveau aussi élevé que 0,80[39], ce qui démontre l'implication substantielle de la génétique et ce qui rend le trouble presque aussi héréditaire que la taille

qui se situe environ à 0,90[40]. La génétique moléculaire a identifié plusieurs gènes cibles potentiellement impliqués dont le récepteur de la dopamine D4 sur le chromosome 11[41], le transporteur de la dopamine sur le chromosome 5[41], les transporteurs de monoamine vésiculaire 1 et 2[42], la protéine SNAP-25 (synaptosomal associated protein 25)[43] et le gène humain du récepteur- β de l'hormone thyroïdienne[44] qui lorsque muté peut causer le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes. Ces données sur l'incidence familiale accrue du TDAH et l'héritabilité viennent valider l'hypothèse génétique de ce trouble d'un point de vue physiopathologique.

1.2.2. Imagerie structurale

Des études morphométriques réalisées chez les enfants atteints de TDAH montrent des diminutions de volume cérébral total de 3 à 5% comparativement au groupe contrôle[45]. Les aires corticales préfrontales semblent plus spécifiquement atteintes puisque démontrées plus petites chez les adultes[46] et les enfants[47]. Une étude récente démontre un retard de maturation corticale concernant principalement ces mêmes régions. Ce retard est estimé à un délai de 3 ans: l'épaisseur corticale des enfants âgés de 10,5 ans atteints de TDAH est similaire à celle observée chez des enfants du groupe contrôle âgés de 7,5 ans[48].

1.2.3. Imagerie fonctionnelle

Les principales études en imagerie fonctionnelle se sont intéressées aux tâches cognitives liées au contrôle de l'attention, à la mémoire de travail et à l'inhibition de réponse[49]. Une

méta-analyse de Diskstein et coll.[50] met en évidence un défaut d'activation significatif du cortex préfrontal gauche, du cortex cingulaire antérieur, du lobe pariétal droit, du cortex occipital et du thalamus chez des sujets TDAH comparés aux contrôles. Lorsqu'ils s'affairent à une tâche impliquant l'inhibition de la réponse, ils démontrent un dysfonctionnement frontal alors que lors de tâches impliquant l'attention, il s'agit surtout d'un déficit au niveau temporo-pariétal[49]. Une littérature émergente en pharmaconeuroimagerie fonctionnelle semble démontrer une réversibilité de ces déficits lors de la prise de psychostimulants[51].

1.2.4. Neurochimie

Les hypothèses neurochimiques découlent principalement de l'action thérapeutique des agents impliqués dans le traitement du TDAH. La découverte de l'action des psychostimulants sur l'hyperactivité il y a plusieurs décennies a fait naître l'hypothèse qu'une déplétion dopaminergique serait à la base d'un défaut d'inhibition et d'anomalies du système de renforcement décrits dans le TDAH[52]. Plus récemment, une nouvelle hypothèse noradrénergique s'y ajoute avec la découverte de l'efficacité de molécules impliquant ce mécanisme d'action dans le traitement du TDAH. Les données actuelles démontrent qu'une activation des récepteurs postsynaptiques alpha2A augmente les réponses synaptiques du réseau préfrontal[49]. En plus d'améliorer les capacités attentionnelles et la mémoire de travail via le cortex préfrontal, ceci faciliterait l'action inhibitrice de ce dernier sur le cortex moteur et les régions sous-corticales[53].

1.2.5. Déficits neuropsychologiques

La littérature en neuropsychologie traitant du TDAH s'est longtemps intéressée aux déficits des fonctions exécutives. Le fonctionnement exécutif est défini par la capacité de maintenir des stratégies de résolution de problèmes afin de réaliser l'objectif visé. Cependant, Boonstra et coll.[54] concluent dans leur méta-analyse que les déficits chez les adultes souffrant de TDAH ne sont probablement pas confinés aux fonctions exécutives. Schoechlin et coll.[55] soulignent que ces déficits se manifestent surtout par de faibles résultats dans les tâches nécessitant une attention soutenue et dans une mémoire verbale déficiente. Dans une revue de littérature, Woods et coll.[56] notent que les adultes souffrant de TDAH ont des déficits dans les tâches d'attention soutenue et d'attention divisée, de fluence verbale, de planification-organisation, d'inhibition comportementale, d'apprentissage de liste auditive-verbale, d'inhibition cognitive, de flexibilité cognitive et de vitesse de traitement de l'information. Ces anomalies s'expliquent par une dysfonction des circuits frontaux/sous-corticaux. Bien que plusieurs des tests neuropsychologiques n'arrivent pas à bien différencier les sujets atteints de TDAH des sujets d'un groupe contrôle, certains se démarquent par leur fiabilité et leur capacité discriminatoire. Ce sont les tests de *Stroop*, de fluence verbale, de l'*auditory verbal list learning* et de *continuous performance*[56].

Dans une récente méta-analyse, Willcutt et al. trouvent une diminution de performance chez les sujets atteints de TDAH pour plusieurs épreuves mesurant les fonctions exécutives. Les épreuves les plus significatives dans le plus grand nombre d'études sont le *stop-signal reaction time* et le *Continuous Performance Test omission errors*[57]. Les gens atteints de

TDAH de sous-types inattentif et combiné différaient des contrôles sans TDAH dans la plupart des épreuves, alors que le sous-type hyperactif-impulsif n'était associé qu'à de minimales dysfonctions exécutives.

1.2.6. Facteurs environnementaux

Puisque la génétique n'arrive pas à expliquer en totalité la physiopathologie du TDAH, plusieurs auteurs se sont intéressés aux causes environnementales pouvant être impliquées. Il a été démontré que l'exposition au tabac en période prénatale augmente de deux fois le risque d'être atteint de TDAH chez les enfants exposés, sans que d'autres facteurs puissent expliquer cette augmentation (niveau socioéconomique, abus d'alcool, poids de naissance, etc.)[58]. Parmi les autres facteurs mentionnés dans la littérature, nous retrouvons l'exposition prénatale à l'alcool[59] et aux drogues[60], les carences maternelles en iode pendant la grossesse[61] et l'exposition aux polychlorobiphényles[62]. L'un des facteurs les plus fortement associé et démontré dans la littérature serait le faible poids à la naissance[63].

1.2.7. Facteurs psychosociaux

La révision des mécanismes physiopathologiques mentionnés dans la littérature sur le TDAH nous amène à conclure avec les facteurs psychosociaux. Le temps total passé à écouter la télévision a été démontré dans 2 études comme un facteur de risque de développer des symptômes en lien avec le TDAH[64, 65]. Certaines critiques

méthodologiques telles l'absence de considération de la prise de médication comme facteur confondant et l'absence d'utilisation d'échelle validée pour établir le diagnostic viennent mitiger ce lien[66]. Une association similaire a été démontrée entre le placement précoce d'un enfant en milieu institutionnel et l'augmentation du risque de développer un TDAH[67]. Les auteurs tentent d'amener comme hypothèse que la faible stimulation en milieu institutionnel (syndrome de déprivation institutionnelle) pourrait causer le TDAH. Briggs-Gowan et coll. ont démontré que des enfants de 24 à 48 mois exposés à des expériences traumatiques précoces de violence avaient un risque augmenté de 3 fois de développer des symptômes du TDAH[68]. Dans cette étude, le diagnostic était validé par une entrevue standardisée. L'ajout de ces facteurs de risque dans la compréhension de la physiopathologie du TDAH peut amener le clinicien à dépister davantage d'éléments pertinents dans son évaluation initiale du patient.

1.3. Traitements pharmacologiques du TDAH

1.3.1. Stimulants

Les stimulants sont, selon Spencer et coll.[69] des molécules de première intention dans le traitement du TDAH. Leur mécanisme d'action est mixte : ils inhibent la recapture de la noradréline et de la dopamine[70]. Pour le méthylphénidate, ce double mécanisme d'action n'a été soulevé que récemment mais semble fondé[71]. Dans une récente revue de la littérature sur le sujet, Davidson[12] dénote une réponse clinique (réduction du score à l'échelle de 30% ou plus) de 25 à 78% pour le méthylphénidate, de 54 à 70% pour les

amphétamines et de seulement 10% pour le placebo. Chez environ 30% des patients, cette médication n'est pas efficace ou n'est pas tolérée [69, 72]. Par ailleurs, plusieurs cliniciens considèrent encore qu'il est préférable de l'éviter chez les patients à risque d'abus de substances[73] ou présentant des tics[74].

1.3.1.1.Chlorhydrate de méthylphénidate

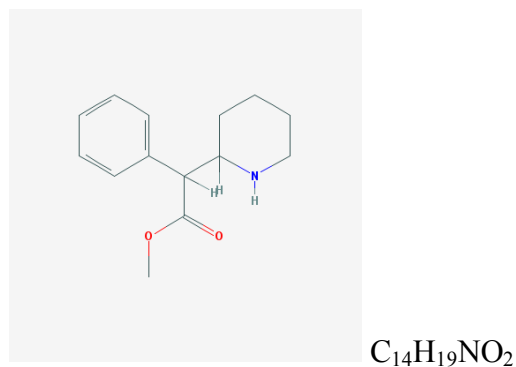


Figure 1: structure chimique du méthylphénidate (tirée de Public Chemical Database, sans droits d'auteur)

Les médicaments à base de méthylphénidate existent au Canada sous différentes formulations offrant une plus ou moins longue durée d'action. Il existe pour les formulations à courte et moyenne durée d'action le Ritalin® et le Ritalin® SR et pour les formulations à longue durée d'action le Biphentin® et le Concerta®. Le Ritalin® SR offre une libération plus lente sur 4 à 6 h en raison de sa matrice cireuse, le Concerta® est composé à 22% de libération immédiate et 78% de libération prolongée via un mécanisme osmotique et agit 10 à 12 heures et le Biphentin® se divise en 40% de libération immédiate et 60% de libération prolongée et agit 10 à 12 heures[75].

Dans une méta-analyse publiée en 2004 sur l'efficacité du méthylphénidate dans le traitement du TDAH chez l'adulte, Faraone et coll.[76] regroupent 140 adultes traités avec le méthylphénidate et 113 traités par placebo. Des analyses présentées, la taille d'effet rapportée pour la molécule active était de 0,9, ce qui est comparable aux études effectuées sur la population pédiatrique et démontre hors de tout doute son efficacité. La taille d'effet augmente quasiment du double en séparant les études portant sur des doses plus faibles (moins de 0,9 mg/kg/jour) et des doses plus élevées (0,9 mg/kg/jour et plus). En effet, celle-ci était de 0,7 pour les plus faibles de doses et de 1,3 pour les doses plus élevées.

Dans une méta-analyse plus récente[77], les données concernant l'efficacité accrue avec l'utilisation de doses plus élevées sont confirmées. Il semble également que le trouble lié aux substances en comorbidité soit un facteur de moins bonne réponse au traitement. Il y est également mentionné que le type de formulation à plus longue durée d'action pourrait sembler moins efficace dans la littérature puisque plus souvent utilisée chez les sujets ayant un trouble lié aux substances.

1.3.1.2.Médicaments à base de dextroamphétamine

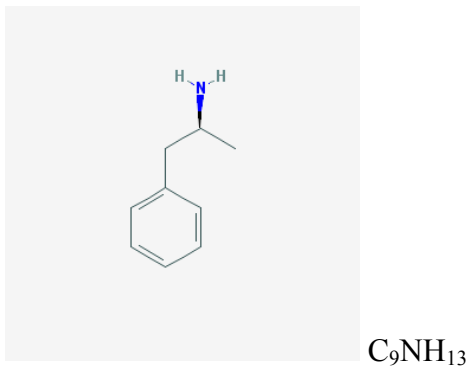


Figure 2: structure chimique de la dextroamphétamine (tirée de Public Chemical Database, sans droits d'auteur)

Les médicaments à base de dextroamphétamine existent au Canada sous différentes formulations offrant une plus ou moins longue durée d'action. Il existe pour les formulations à courte et moyenne durée d'action la Dexedrine® (sulphate de dextroamphétamine) et la Dexedrine® Spansules (sulphate de dextroamphétamine et pour les formulations à longue durée d'action l'Adderall XR® (sels mixtes d'amphétamine) et le Vyvanse® (dimesylate lisdexamfétamine). Cette dernière molécule est un promédicament qui nécessite une transformation enzymatique avant de devenir active sous forme de dextroamphétamine. La Dexedrine® agit entre 3 et 5 heures, la Dexedrine® Spansules agit entre 6 et 8 heures, l'Adderall XR® est disponible à 50% en libération immédiate et 50% en libération retardée et agit entre 10 et 12 heures et le Vyvanse® agit jusqu'à 14 heures[78].

Bien qu'il n'existe pas de méta-analyse présentant les données sur la taille d'effet des médicaments à base d'amphétamines de façon isolée, Faraone et Glatt[79] nous indiquent

qu'ils n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre les stimulants à base d'amphétamine et ceux à base de méthylphénidate. Dans cette publication, la taille d'effet pour les stimulants à courte action était de 0,86 et de 0,73 pour les stimulants à longue action. Concernant le cas spécifique de la lisdexamfétamine, alors que cette médication est mentionnée comme plus efficace que les autres stimulants dans la population pédiatrique, cette donnée n'est pas démontrée chez les adultes[80].

1.3.2. Non-stimulants

Dans la catégorie des molécules non stimulantes, l'atomoxétine et le bupropion sont les options de traitement les plus étudiées [81, 82]. Nous retrouvons des publications sur d'autres molécules dans le traitement du TDAH chez l'adulte, mais il est à noter que celles-ci sont de bien moins grande envergure et la qualité méthodologique ne permet pas de tirer des conclusions saillantes. Malgré tout, considérant la prévalence élevée du TDAH chez l'adulte, les déficits et dysfonctions associés et le peu de traitements disponibles pour cette indication, il serait intéressant de se doter d'autres alternatives. Voici en détail les données tirées de la littérature sur les différentes molécules non stimulantes:

1.3.2.1. Atomoxétine

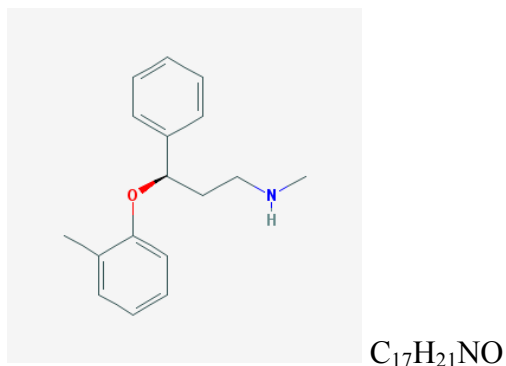


Figure 3: structure chimique de l'atomoxétine (tirée de Public Chemical Database, sans droits d'auteur)

L'atomoxétine (Strattera®) est la seule molécule non stimulante ayant l'approbation officielle au Canada pour le traitement du TDAH. Elle agit en bloquant la pompe de recapture de la noradrénaline[83]. C'est en 1998 que Spencer et coll.[84] publient les données préliminaires sur l'utilisation de cette médication dans le TDAH. Il s'agit d'un essai clinique croisé, à double insu et contrôlé par placebo de 22 adultes souffrants de TDAH. La dose moyenne d'atomoxétine était de 76 mg par jour. Dès la 2^e semaine de traitement, il existe une différence statistiquement significative en faveur de la molécule active. 11 sujets sur 21 du groupe traitement comparativement à 2 sur 21 dans le groupe placebo ont atteints une réduction symptomatique supérieure à 30%. Dans 2 essais randomisés contrôlés de 10 semaines publiés ultérieurement[85] et regroupant au total 536 sujets, l'atomoxétine était supérieure au placebo pour la réduction des symptômes de TDAH et les tailles d'effet étaient, pour les 2 études, respectivement de 0,35 et de 0,40. La dose d'atomoxétine la plus fréquente dans ces 2 études était de 90 mg par jour. Des améliorations statistiquement

significatives chez des sujets adultes atteints de TDAH ainsi que d'abus ou de dépendance à l'alcool ont également été rapportées dans un essai randomisé contrôlé de 3 mois[86]. Dans une étude ouverte ayant duré 4 ans[87], l'efficacité supérieure de la molécule (réduction de 30,2% des symptômes, $p < 0,001$) ainsi que sa sécurité et tolérabilité à long terme sont établies. La publication la plus récente d'un essai randomisé contrôlé de 24 semaines[88] rapporte une réduction statistiquement supérieure des symptômes à 12 (-14,33 sous atomoxétine vs -10,05 sous placebo, $p < 0,001$) ainsi qu'à 24 semaines (-16,43 vs -8,65; $p < 0,001$). Les tailles d'effet rapportées à 12 et 24 semaines pour l'atomoxétine étaient de 0,41 et de 0,57.

1.3.2.2. Bupropion

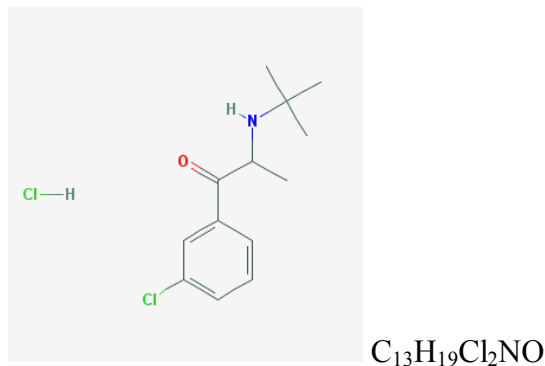


Figure 4: structure chimique du bupropion (tirée de Public Chemical Database, sans droits d'auteur)

Le bupropion est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine dont les indications premières sont le traitement du trouble dépressif majeur et l'aide à l'arrêt tabagique[89]. Les premières données sur le bupropion dans le traitement du TDAH chez l'adulte remontent à 1990 lorsque les résultats d'une étude ouverte de 19 patients sont

publiés[90]. 5 sujets n'ont pas toléré la dose initiale de 150 mg par jour et les 14 autres avaient une dose moyenne de 354 mg par jour. La réduction des symptômes en post-traitement était largement significative et 10 des sujets ont choisi de poursuivre avec cette molécule après l'étude. Dans un essai randomisé contrôlé[91] de 40 sujets et d'une durée de 6 semaines, les sujets sous bupropion à une dose moyenne de 362 mg par jour ont atteint une réponse clinique en plus grand nombre que les sujets sous placebo (76% vs 37%, $p = 0,2$). La réponse était définie comme une réduction de 30% et plus des symptômes. L'étude la plus substantielle demeure l'essai clinique randomisé contrôlé[89] de 8 semaines incluant 162 sujets où la réponse clinique, portant la même définition que l'essai précédent, a été démontrée statistiquement supérieure en faveur du bupropion à la 8e semaine de traitement dont la dose moyenne était de 393 mg par jour. La réponse était de 53% pour le bupropion et de 31% pour le placebo ($p = 0,04$).

1.3.2.3. Désipramine

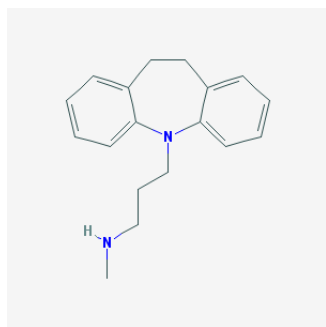


Figure 5: structure chimique de la désipramine (tirée de Public Chemical Database, sans droits d'auteur)

La désipramine est un antidépresseur tricyclique qui a été démontré efficace pour le TDAH d'abord dans la population pédiatrique[92]. Son principal mode d'action est le blocage de la recapture de la noradrénaline et, de la famille des tricycliques, cette molécule démontre la plus grande affinité pour ce récepteur[75]. En 1996 est publié un essai clinique randomisé contrôlé[93] de 6 semaines regroupant 41 sujets. 68% de ceux traités avec la désipramine à une dose cible de 200 mg par jour ont obtenu une réponse clinique alors qu'aucun sujet n'a obtenu de réponse avec le placebo.

1.3.2.4. Venlafaxine

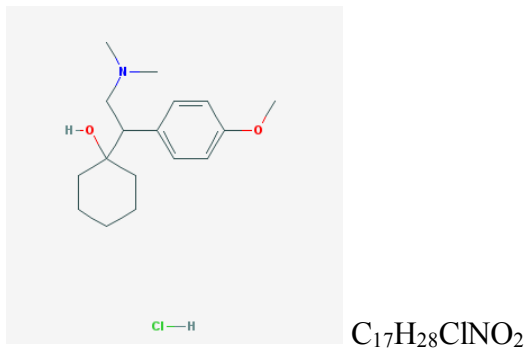


Figure 6: structure chimique de la venlafaxine (tirée de Public Chemical Database, sans droits d'auteur)

La venlafaxine est un antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). L'hypothèse de son efficacité chez les adultes atteints de TDAH est d'abord vérifiée dans une étude[94] ouverte de 16 patients de 8 semaines. Quatre sujets n'ont initialement pas toléré la médication qui variait entre 25 et 225 mg par jour. Chez les 12 autres participants, une réduction symptomatique a été

estimée à près de 50%. Dans une étude ouverte similaire[95] de 18 sujets adultes, 7 n'ont pas toléré la médication dont la dose moyenne était de 96 mg par jour. Des 11 sujets restants, 8 ont démontré une bonne réponse clinique au traitement. Une troisième étude ouverte[96] de 10 sujets rapporte une réponse clinique avec une dose moyenne de 75 mg par jour chez 7 des 9 sujets ayant complété l'étude de 8 semaines ainsi qu'une réduction statistiquement significative des symptômes en post-traitement ($p < 0,02$). Plus récemment, une étude ouverte[97] sur 12 semaines de 10 adultes atteints de TDAH et d'un trouble lié à l'alcool démontre une réduction des symptômes de TDAH statistiquement significative ($p = 0,002$) principalement lors des semaines 1 et 2 de traitement et se maintenant par la suite. Seulement 4 des participants ont cependant terminé l'étude jusqu'à la 12e semaine de traitement. Une recherche dans la base de données *pubmed.gov* en date du 21 décembre 2011 n'a révélé aucun essai randomisé contrôlé pour la venlafaxine dans le traitement du TDAH chez l'adulte.

1.3.2.5. Guanfacine

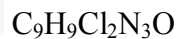
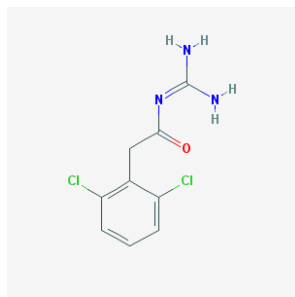


Figure 7: structure chimique de la guanfacine (tirée de Public Chemical Database, sans droits d'auteur)

La guanfacine est un agoniste alpha-2A dont l'efficacité dans le traitement du TDAH a été initialement démontrée chez l'enfant. Dans un essai randomisé, croisé et contrôlé par placebo[98], 17 adultes atteints de TDAH ont fait l'essai de guanfacine, de placebo et de dextroamphétamine pendant des périodes de 2 semaines avec des intervalles sans médication de 4 jours. Les scores de sévérité de symptômes au *ADHD Behavior Checklist for Adults* étaient significativement plus faibles sous guanfacine ainsi que sous dextroamphétamine comparativement au groupe placebo. Aucune différence entre les 2 traitements actifs n'a été démontrée.

1.3.2.6. Oxcarbazepine

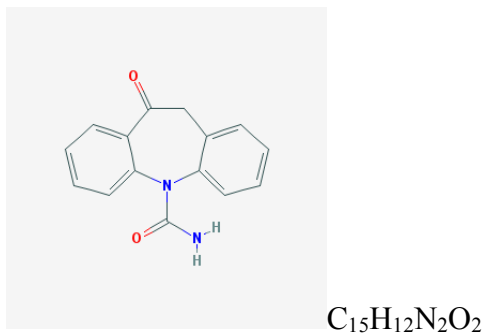


Figure 8: structure chimique de l'oxcarbazépine (tirée de Public Chemical Database, sans droits d'auteur)

L'oxcarbazépine est une médication antiépileptique dont le mécanisme d'action principale est l'inhibition de canaux sodiques voltage-dépendant. Son profil de tolérabilité et d'interaction médicamenteuse semble meilleur que la carbamazépine, molécule dont elle est dérivée[99]. Dans une étude ouverte[100] de 8 semaines incluant 9 sujets, ceux-ci ont eu

une réduction significative de la sévérité des symptômes de TDAH dont 6 une amélioration clinique de 30% et plus du score aux échelles de symptômes.

1.4. Duloxétine

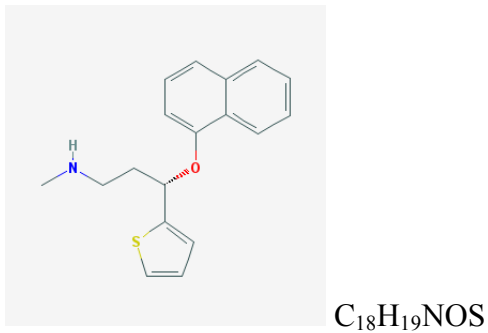


Figure 9: structure chimique de la duloxétine (tirée de Public Chemical Database, sans droits d'auteur)

1.4.1. Propriétés pharmacologiques

La duloxétine (LY248686, (+)-N-methy-3-(1-naphthalenyloxy)-(2-thiopentene)-propanamine) est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Il n'est pas encore clair dans quelle proportion la molécule inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline[101]. Bymaster et coll.[102] estime les valeurs d'affinité (K_i en nmol/l) pour l'inhibition de recapture de sérotonine et de noradrénaline à 0,8 et 7,5 respectivement. Par comparaison, la venlafaxine aurait 106 fois moins d'affinité pour le transporteur de sérotonine et 331 fois moins d'affinité pour le transporteur de

noradrénaline[102]. Il en résulte que la duloxétine serait possiblement une molécule plus puissante de la classe IRSN[103]. Selon la monographie[104], la demi-vie d'élimination est d'environ 12h et elle est métabolisée par les iso-enzymes CYP2D6 et 1A2 du cytochrome P450. Elle est un inhibiteur modéré du CYP2D6.

Une revue de littérature récente sur la duloxétine par Gupta et coll.[105] souligne certains éléments d'intérêt. La concentration plasmatique maximale est obtenue six heures après la prise orale. Bien que la demi-vie plasmatique soit de 12h, certaines évidences suggèrent une demi-vie au niveau du système nerveux central bien plus longue, d'où la prise une fois par jour.

1.4.2. Effets secondaires

Selon la monographie du produit[104], le taux global d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables était de 10% pour la duloxétine contre 4% pour le placebo. L'incidence des effets indésirables est comme suit : 20% de nausées, 15% de sécheresse de la bouche, 8% de fatigue, 9% d'étourdissements, 11% de constipation, 7% de somnolence, 6% de sudation et 8% de diminution de l'appétit. Les effets indésirables de nature sexuelle varient de 3 à 6% chez les hommes et, chez la femme se limitent à 2% pour une anomalie de l'orgasme et de 1% de diminution de libido. Seuls 3% des sujets traités se plaignent d'anxiété à titre d'effet indésirable contre 2% pour le placebo.

Selon Gupta et coll.[105], il ne semble pas y avoir de répercussion cliniquement significative sur les signes vitaux et sur l'intervalle QT. Certains patients peuvent subir une élévation des transaminases qui reviennent à la normale à l'arrêt ou à la poursuite du traitement. Aucune mortalité n'a été associée à des surdoses.

1.4.3. Contre-indications

Selon la monographie[104], la duloxétine n'a pas été évaluée chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Cette molécule est contre-indiquée chez les adultes prenant un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), du linézolide, un inhibiteur puissant du CYP1A2, certains antibiotiques de la famille des quinolones et du thioridazine. Elle est tout autant contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou d'une insuffisance rénale grave (clairance de créatinine < 30 ml/min) ou terminale (nécessitant la dialyse), d'un glaucome à angle fermé non contrôlé ou consommant de l'alcool de façon substantielle[104].

La prudence est de mise lors de l'utilisation d'un médicament pouvant interagir avec la duloxétine tels : les inhibiteurs du CYP2D6, les substrats du CYP2D6 à index thérapeutique étroit, les antidépresseurs tricycliques, tout médicament agissant sur le système nerveux central, les médicaments sérotoninergiques, les triptans, la warfarine et les médicaments modifiant l'acidité gastrique.

1.4.4. Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques de la duloxétine sont, au Canada, le trouble dépressif majeur et la neuropathie diabétique[104]. Aux États-Unis, les indications selon la *Food and Drug Administration* (FDA) sont plus nombreuses et incluent le trouble dépressif majeur, le trouble d'anxiété généralisée, la neuropathie diabétique, la fibromyalgie ainsi que les douleurs musculo-squelettiques chroniques.

Selon la monographie du produit[104], la molécule se donne à raison de 60 mg par jour en une seule dose. La réponse thérapeutique s'obtient, chez les patients déprimés, après 1 à 4 semaines.

1.4.5. Duloxétine et TDAH

Puisque trois études ouvertes suggèrent l'efficacité de la venlafaxine[94-96] comme traitement efficace du TDAH chez l'adulte, la duloxétine, un IRSN au même titre que la venlafaxine et ayant une affinité plus grande pour le transporteur de la noradrénaline, pourrait être une alternative intéressante chez les patients ne répondant ou ne tolérant pas les autres choix pharmacologiques.

C'est dans cette optique qu'un essai de cette molécule a été fait chez un patient adulte souffrant de TDAH [1]. L'article original est disponible dans sa version électronique au lien suivant: <http://jad.sagepub.com/content/13/1> et constitue le premier cas rapporté d'efficacité de la duloxétine dans le TDAH.

Improvement with Duloxetine in an Adult ADHD Patient

Smadar Valérie Tourjman

Associate Clinical Professor, University of Montréal, Psychiatrist

Centre Hospitalier Universitaire de Montréal

Mathieu Bilodeau

Resident, PGYIII University of Montréal,

Centre Hospitalier Universitaire de Montréal

Introduction: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common and disabling disorder among adults and is treated with stimulant and non stimulant medication.

Objective: To report the case of a patient with ADHD showing good clinical response to duloxetine, a selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SSNRI).

Case presentation: A 53 year-old man with a recently diagnosed ADHD was successfully treated with duloxetine 60 mg and showed reduced scores on the Conners' Adult ADHD Rating Scales – Self-Report Scale: Short Version (CAARS-S:S). **Conclusion:** Duloxetine could be an option for patients who either do not tolerate or show resistance to more common pharmacological choices. Randomized controlled trials are needed to assess the efficacy of duloxetine in treating ADHD symptoms.

Keywords: adult attention deficit disorder; duloxetine

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common disorder among adults and is associated with functional impairments in multiple domains if untreated. Current literature on the pharmacological treatment of adult ADHD supports the use of stimulants and certain nonstimulant drugs such as atomoxetine, bupropion, and, to a lesser degree, venlafaxine, modafinil, desipramine, and nortriptyline (Adler, LA 2007).

1. At least 30% of affected individuals do not respond adequately to treatment or cannot tolerate stimulant treatment (Spencer, T. T. et al., 1996).

2. Therefore, it is essential to have nonstimulant alternatives. Duloxetine is a potent inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake (SNRI) and has higher affinity and more potent blockade of 5-HT and NE transporters in vitro and in vivo compared to venlafaxine (Bymaster, F.P. et al., 2001).

3. Given that open trials with venlafaxine suggest its efficacy in treating ADHD in adults, it is reasonable to hypothesize that duloxetine could be a treatment option.

We report the case of a patient with ADHD treated with duloxetine for which written informed consent was obtained.

Adult attention-deficit hyperactivity disorder was diagnosed in a 53-year-old White man. His presentation consisted of the classic symptoms of ADHD. Both the clinical evaluation

and the Conners' Adult ADHD Rating Scales—Self-Report Scale: Short Version (CAARS-S:S) were consistent with the diagnosis of ADHD.

The patient was first treated with atomoxetine (Strattera) up to 60 mg/day. The clinical symptoms of ADHD improved with this medication, but the patient suffered from nausea and dizziness that were not alleviated by time and dose reduction. A trial of long-acting methylphenidate (Concerta) up to a dose of 54 mg/day produced no improvement and the medication was stopped because of increased blood pressure (up to 147/83). Duloxetine (Cymbalta) 60 mg/day was then initiated. At first, the patient reported a number of side effects: nausea, fatigue, flushing, mild dizziness, lowered appetite, and numbing of the fingers during sleep. These symptoms largely resolved over 2 weeks and had completely disappeared at 6 weeks. At 6 weeks, the patient reported being greatly improved and the CAARS-S:S showed significant reduction of symptoms in all 5 subscales when compared to the scores at baseline.

This is the first published case report of the use of duloxetine in treating ADHD in an adult patient. The rapid clinical improvement of ADHD symptoms suggests that duloxetine may be a useful therapeutic alternative in this disorder. This observation would need to be confirmed in a larger scale controlled study.

References

Adler, L. A. (2007). Non-stimulant trials of adult ADHD. *CNS Spectrums*, 12(4 Suppl 6), 11-3.

Bymaster, F. P., Dreshfield-Ahmad, L. J., Threlkeld, P. G., Shaw, J. L., Thompson, L., Nelson D. L., et al. (2001). Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*, 25, 871-880.

Spencer, T T., Biederman, J. J., Wilens, T.T., Harding, M. M., O'Donnell, D. D., & Griffin, S. S. (1996). Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 409-432.

Authors' Note: Speakers' bureau: Janssen, Lilly, Shire, and Wyeth. Travel funding: Lilly. Advisory Board: Astra Zeneca, Janssen, Lilly, Shire, and Wyeth. Research: Lilly. Please address correspondence to Dr SmadarValérie Tourjman

S. V. Tourjman, MD, MSc is associate clinical professor at the University of Montreal, and practices in the affective disorders programme of the Centre Hospitalier de l'université de Montréal. She is responsible for the Clinique des Trouble de l'humeur et de l'attention at Hôpital Jean Talon. M. Bilodeau is a third year resident in psychiatry at the University of Montreal. He is currently undertaking a Master's degree in Biomedical Sciences.

**The final, definitive version of this paper has been published in *Journal of Attention Disorders*, July 2009, vol. 13 no. 1, SAGE Publications Ltd. / SAGE Publications, Inc.,
All rights reserved. ©**

Depuis la publication de ce cas, Niederhofer a présenté le cas d'une adolescente de 16 ans atteinte de TDAH qui a reçu la duloxétine à raison de 30 mg par jour pendant 4 semaines, puis un placebo pour la même période de temps[106]. La patiente, évaluée à l'aide de l'échelle *ADHD Rating-Scale* a présenté une diminution sous duloxétine des scores aux sous-échelles d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité comparativement aux scores de l'état initial. Les scores ont diminué respectivement de 14 à 9 et de 13 à 7 sur ces deux sous-échelles. Les résultats sous placebo étaient sensiblement les mêmes que l'état initial, soit de 12 pour l'inattention et de 13 pour l'impulsivité-hyperactivité.

Le même auteur publie l'année suivante le cas de 2 adolescents atteints de TDAH qui ont reçu 30 mg par jour de duloxétine pendant 4 semaines et le placebo pendant 4 semaines[107]. Les scores d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité selon le *ADHD Rating-Scale* ont diminué respectivement de 14,3 à 9,2 et de 13,5 à 7,4 sous duloxétine alors qu'ils sont demeurés plus stables sous placebo (12,9 et 13,6 pour ces deux même sous-échelles). Aucun effet secondaire sérieux n'était alors rapporté.

Une étude ouverte publiée en 2011[108] présente les données recueillies auprès de 17 adolescents dont 13 ayant complété l'étude. La duloxétine était débutée à 30 mg par jour pendant une semaine et ensuite augmentée à 60 mg par jour pour les 5 semaines subséquentes. La réponse thérapeutique était mesurée à l'aide du *Conners' Parent Rating Scale-Revised* (CPRS-R) administré au temps initial ainsi qu'aux 2 semaines. 3 des 4 sujets n'ayant pas complété l'étude n'ont pas toléré la médication et l'autre sujet a été exclu en raison de non-fiabilité au traitement. À la fin de l'étude, les scores des sous-échelles

d'inattention, d'opposition et d'hyperactivité étaient tous diminués de façon significative par rapport à l'état initial. Les effets secondaires s'étaient surtout manifestés lors des 2 premières semaines de traitement : 46% des sujets ont mentionné une diminution d'appétit, 30% de la xérostomie et 23% de l'insomnie, des céphalées, de la nausée, de la somnolence et de l'anxiété. L'intensité des effets indésirables était de légère à modérée. La fréquence et l'intensité de ces effets secondaires ont diminué aux semaines 4 et 6 de traitement.

Outre le cas rapporté par Tourjman et Bilodeau[1], il n'y a à ce jour aucune autre mention d'essai clinique portant sur la duloxétine dans le traitement du TDAH chez l'adulte dans la littérature. La suite de cette thèse présente la méthodologie et les résultats d'un essai randomisé contrôlé de la duloxétine dans le TDAH chez l'adulte.

2. Rationnelle

D'après les notions tirées de la littérature exposées dans les sections précédentes, il est raisonnable de conclure que les molécules inhibant la recapture de la noradrénaline telle l'atomoxétine, le bupropion et la venlafaxine sont efficaces dans le traitement du TDAH chez l'adulte. La duloxétine, étant elle-même un inhibiteur de ce neurotransmetteur, devrait elle aussi être efficace dans le traitement du TDAH chez l'adulte. De plus, certaines données récentes tirées d'études ouvertes chez les adolescents souffrant de TDAH traités par la duloxétine confirment le potentiel thérapeutique de cette molécule.

2.1. Hypothèses

En lien avec la rationnelle précédemment exposée, nous posons les deux hypothèses suivantes qui seront vérifiées par le devis expérimental de l'essai clinique randomisé contrôlé:

1. La duloxétine sera plus efficace que le placebo dans le traitement des symptômes du TDAH chez l'adulte.
2. Il y aura une diminution plus importante des symptômes anxio-dépressifs chez les patients traités avec la duloxétine que chez ceux traités avec le placebo.

Bien que démontrée dans des études ouvertes comme efficaces pour le traitement pour le TDAH, l'étape ultérieure afin de valider l'efficacité de cette molécule est de la comparer au placebo. Nous soutenons que cette molécule devrait comporter plus de bénéfices que le placebo chez les adultes souffrant de TDAH. De plus, puisque la duloxétine a des indications reconnues pour le trouble dépressif majeur et le trouble d'anxiété généralisée et que plusieurs études peuvent confirmer son efficacité dans ces troubles[109, 110], nous proposons l'hypothèse qu'elle améliorera la symptomatologie anxio-dépressive des sujets adultes atteints de TDAH davantage que le placebo.

2.2. Objectifs

2.2.1. Objectifs primaires

L'objectif primaire de l'essai clinique est de vérifier l'hypothèse que la duloxétine est supérieure au placebo dans le traitement des symptômes du TDAH chez l'adulte tel que mesuré par le *Conners' Adult attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Investigator Report : Screening Version*[111] (CAARS-Inv:SV) ainsi que par le *Clinical Global Impressions scale*[112] (CGI). Les échelles *Clinical Global Impression - Severity* (CGI-S) et *Clinical Global Impression - Improvement* (CGI-I) seront employés. Ceci sera également évalué par une autre échelle d'auto-évaluation, le *Conners' Adult attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-Self Report : Long Version*[111] (CAARS-S:L).

2.2.2. Objectifs secondaires

Comme objectif secondaire nous souhaitons déterminer l'impact sur les symptômes anxio-dépressifs d'un traitement avec la duloxétine chez les patients atteints de TDAH tel que mesuré par le *Hamilton Depression Rating Scale-17 items*[113] (HDRS-17) et le *Hamilton Anxiety Rating Scale-14 items*[114] (HARS).

3. Population à l'étude

Afin d'éliminer les biais potentiels et de nous assurer d'obtenir un échantillon qui représente bien ce que serait une population adulte souffrant de TDAH sans se confondre avec d'autres pathologies médicales ou psychiatriques, nous avons pris soin de mettre en place des critères stricts de sélection des sujets avant l'entrée dans l'essai clinique. Les éléments de base sont d'obtenir un échantillon d'adultes diagnostiqués avec un TDAH tel que défini par le DSM-IV-TR. De façon exhaustive, tous les critères présentés dans les rubriques 3.1 doivent être remplis pour qu'un sujet puisse être éligible à l'essai clinique. La présence d'un seul critère à la rubrique 3.2 exclue d'emblée la participation du sujet.

3.1. Critères d'inclusion

- [1] Le sujet, homme ou femme, devra être âgé entre 18 à 50 ans inclusivement au moment de l'obtention de son consentement.
- [2] Le sujet doit répondre aux critères du TDAH selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision* (DSM-IV-TR) en plus de répondre aux critères dans l'enfance tel qu'évalué par le module W du *MINI Plus* (*MINI international neuropsychiatric interview*).
- [3] Le sujet doit obtenir un score d'au moins 2 à 6 des items à l'une des sous-échelles (sous-échelle d'inattention et sous-échelle de l'hyperactivité-impulsivité) et un score d'au moins 2 à 2 items à l'autre sous-échelle à la visite -1 tel qu'évalué par le

CAARS-Inv:SV. De plus, le score total de cet outil diagnostique doit être supérieur ou égal à 20.

- [4] Le sujet doit présenter des symptômes d'au moins une intensité modérée selon le CGI-S à la visite -1 (score supérieur ou égal à 4).
- [5] Le sujet doit être apte à consentir à sa participation au projet de recherche, soit d'être capable de recevoir et de comprendre l'information, de la raisonner, d'évaluer les conséquences de son choix et de pouvoir exprimer sa décision. De plus, il doit avoir une compréhension suffisante de la langue qu'utilise l'investigateur afin de faciliter les communications.
- [6] Le sujet doit être jugé capable par l'investigateur de se conformer aux exigences du protocole de recherche (respecter les rendez-vous, se prêter aux examens de laboratoire).
- [7] Le sujet doit avoir des résultats de laboratoires (biochimie, hématologie, analyse urinaire) qui ne démontrent pas d'anomalie qui serait jugée cliniquement significative par l'investigateur et nécessitant une intervention médicale. Si après intervention et évaluation le sujet est considéré comme apte à participer à l'étude en raison de l'absence d'une condition médicale significative, il pourra alors être intégré malgré cette anomalie.

- [8] Le sujet, s'il est une femme et en âge de procréer (entre la ménarche et 1 an post-ménopause) devra obtenir un test de grossesse négatif à la visite 1 et accepter d'utiliser une méthode contraceptive reconnue comme efficace si sexuellement active. Sont considérés comme efficaces la ligature tubaire, le conjoint ayant subi une vasectomie, les contraceptifs oraux, le condom, le stérilet, le timbre contraceptif, l'anneau vaginal, les contraceptifs injectables et l'abstinence.
- [9] Le sujet doit être capable d'avaler les capsules contenant le placebo ou la duloxétine.
- [10] Le sujet doit avoir un dépistage urinaire de drogues de rue négatif à l'entrée dans l'étude.
- [11] Le sujet doit avoir complété son secondaire V ou, si ce n'est pas le cas, obtenir un score de QI de 80 et plus tel qu'estimé par le WASI FSIQ-2[115] (échelle d'intelligence abrégée de Wechsler, version deux sous-tests) afin de s'assurer qu'il comprend les procédures et puisse compléter les questionnaires écrits.

La limite d'âge de 50 ans est une mesure standard dans la littérature sur le TDAH afin d'éviter des symptômes liés au déclin cognitif normal qui pourrait parfois se confondre avec certains symptômes du TDAH. L'investigation médicale préalable permet de dépister des anomalies médicales qui pourraient imiter le TDAH ou mettre en évidence des états cliniques incompatibles avec la prise de duloxétine. Puisque les troubles liés aux substances

peuvent accompagner le TDAH et sont également un facteur de mauvaise réponse au traitement tel que mentionné précédemment, nous avons jugé bon de faire un dépistage urinaire pour valider les dires des sujets lors de l'entrevue d'évaluation. Finalement, nous considérons qu'un sujet ayant complété un secondaire V a, de par ses accomplissements scolaires, une forte probabilité d'avoir un QI supérieur à 80. Il est également standard dans les essais cliniques sur le TDAH d'exclure les sujets avec limites intellectuelles puisque ceci rend le diagnostic de TDAH plus complexe puisque les symptômes doivent être comparés à l'âge mental du sujet selon le DSM-IV-TR.

3.2. Critères d'exclusion

Le sujet est exclu de l'étude dès qu'il remplit au moins un des critères suivants :

- [1] Le sujet qui remplit les critères diagnostiques du DSM-IV-TR pour toute histoire de maladie affective bipolaire, d'épisode dépressif majeur actuel, de trouble anxieux actuel (incluant trouble d'anxiété généralisée, trouble panique, phobie sociale, trouble obsessionnel-compulsif, état de stress post-traumatique), ou toute histoire d'un trouble psychotique tel que confirmé par une évaluation clinique et le MINI (*Mini international neuropsychiatric interview*). Si l'investigateur croit qu'un diagnostic ait été porté par erreur dans le passé chez le sujet, il lui sera possible de l'inclure dans l'étude.

- [2] Le sujet présentant une symptomatologie anxieuse ou dépressive significative, tel que déterminé par un score total supérieur ou égal à 15 au *Hamilton Depression Rating Scale-17 items* (HDRS-17) ou au *Hamilton Depression Anxiety Scale-14 items* (HARS) à la visite 0.
- [3] Le sujet avec atteinte cérébrale organique, par exemple, démence ou traumatisme crânien avec symptômes résiduels.
- [4] Le sujet qui, selon l'évaluateur, comporte un risque suicidaire ou homicidaire significatif
- [5] Le sujet qui a une histoire d'allergie à la duloxétine
- [6] Le sujet atteint d'un glaucome à angle fermé non contrôlé.
- [7] Le sujet féminin enceinte ou qui allaite
- [8] Le sujet qui prend actuellement des psychotropes, incluant les suppléments naturels qui, selon l'investigateur, pourraient avoir une action sur le système nerveux central (par exemple, la mélatonine, le millepertuis, le gingko biloba). Si le sujet prend une médication avant d'entrer dans l'étude, une période de sevrage équivalente à 5 fois la demi-vie sera exigée avant la 2^e rencontre. Si la demi-vie n'est pas connue, par

exemple dans le cas des produits naturels, un sevrage de 28 jours sera exigé. Dans le cas d'un inhibiteur de la monoamine oxydase, une période de 2 semaines est exigée.

- [9] Le sujet qui a un diagnostic d'abus ou de dépendance à l'alcool ou aux drogues selon le DSM-IV-TR dans les 6 mois précédents l'étude.
- [10] Le sujet porteur d'une condition médicale instable ou à risque de le devenir durant l'étude.
- [11] Le sujet qui est atteint d'une insuffisance hépatique
- [12] Le sujet atteint d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute).
- [14] Le sujet prenant du linézolide, du thioridazine ou un inhibiteur puissant du CYP1A2
- [15] Le sujet prenant une médication qui est métabolisée ou qui inhibe le CYP2D6 et dont l'interaction est jugée significative ou non sécuritaire par l'investigateur.
- [16] Le sujet qui est actuellement en psychothérapie pour traiter les symptômes de TDAH ou qui compte débiter pendant l'étude.

[17] Le sujet ayant déjà pris de la duloxétine et qui ne l'aurait pas tolérée ou n'aurait pas eu de réponse clinique.

[18] Le sujet qui, selon l'investigateur, n'est pas admissible pour toute autre raison.

La présence d'un trouble dépressif majeur ou d'un trouble anxieux franc chez le sujet pourrait fortement biaiser l'essai puisque la duloxétine est déjà démontrée efficace dans ces conditions. Nous jugeons qu'il est plus prudent d'exclure d'emblée ces sujets chez qui une amélioration trop importante des symptômes anxio-dépressifs pourrait venir contaminer les résultats sur les symptômes de TDAH. C'est pour cette même raison que nous avons limité à 15 les scores aux échelles de HDRS et de HARS même en l'absence d'un diagnostic de trouble de l'humeur ou de trouble anxieux. Nous avons également exclu toute condition médicale ou médication incompatible avec la prise de duloxétine.

Les médicaments et produits naturels considérés contre-indiqués sont les suivants:

Tramadol, thioridazine, zolmitriptan, sumatriptan, phénelzine, rasagiline, selegiline, tranlycypromine, linezolid, isocarboxazid, naratriptan, eletriptan, frovatriptan, rizatriptan, almotriptan, phémidetrazine, propafénone, benzphétamine, dextroamphétamine, diéthylpropion, millepertuis, méthamphétamine, lisdexamphétamine, phéntermine, warfarin, l-tryptophan, cimetidine, propranolol, metoprolol, carvedilol.

3.3. Exclusion d'un sujet lors du suivi

Après qu'un sujet ait débuté l'essai clinique, certains critères pourraient faire en sorte qu'il soit exclu pour des raisons de sécurité, de non-observance ou simplement parce que le sujet souhaite se retirer de l'étude:

- [1] Le sujet manifeste des effets secondaires sérieux ou des anomalies de laboratoire significatives.
- [2] Le sujet fait la demande de quitter l'étude
- [3] Le sujet requiert un traitement qui est contraindiqué selon les critères d'exclusion précédemment mentionnés
- [4] L'investigateur suspecte que le sujet consomme des drogues pendant l'étude et un dépistage urinaire le confirme, ou le sujet refuse de s'y soumettre.
- [5] Une information nouvelle démontre que le patient ne remplissait pas les critères d'inclusion et d'exclusion
- [6] Le sujet ne respecte pas sa prise de médication (écart de $\pm 20\%$ de la dose prescrite) à plus que 2 reprises pendant l'étude.
- [7] L'investigateur décide, pour toute autre raison, d'exclure le sujet de l'étude.

4. Méthodologie

4.1. Résumé du devis expérimental

Le projet de recherche présenté dans ce protocole est une étude pilote de 6 semaines, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo de la duloxétine dans le traitement du

TDAH chez l'adulte. Chaque sujet est initialement évalué (visite -1) et s'il répond aux critères de l'étude, sa participation est sollicitée. Trente (30) sujets doivent ainsi être recrutés. Ils sont ensuite randomisés en deux groupes de 15 sujets. Le premier groupe reçoit pendant les 6 semaines de l'étude le traitement à la duloxétine 60 mg par jour alors que le second, le traitement au placebo. Les sujets sont évalués à nouveau par l'investigateur à la 1ère, 2e, 4e et 6e semaines de traitement (visites 1, 2, 3 et 4). Voici à la figure 10 le devis expérimental de l'étude:

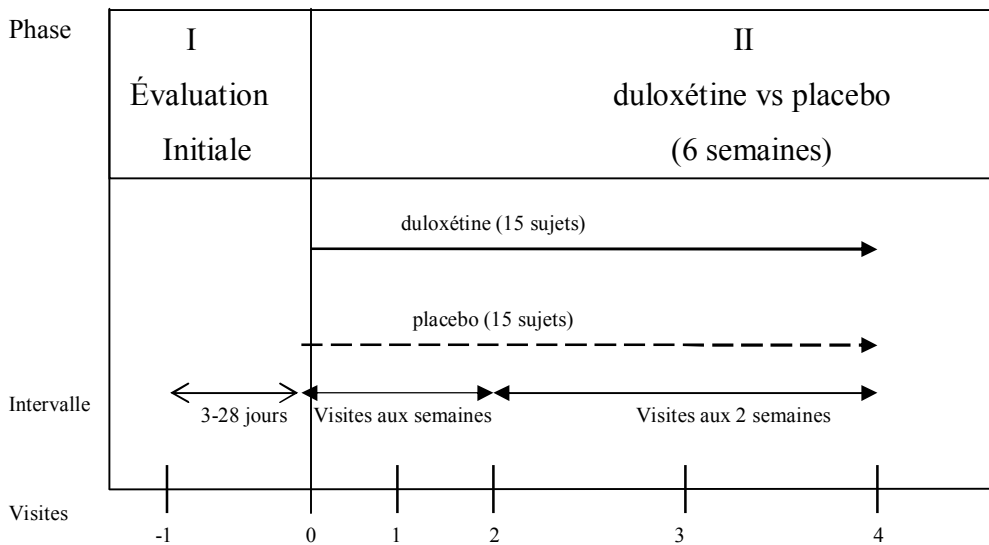


Figure 10: devis expérimental de l'essai clinique

L'essai clinique est expliqué ci-après dans les détails selon les différentes phases chronologiques, soit du recrutement du sujet jusqu'à la fin du traitement à la 6e semaine.

4.2. Descriptions des phases de l'essai clinique

4.2.1. Recrutement

Des adultes atteints de TDAH sont recrutés via des références de médecins omnipraticiens, de psychiatres ou autres intervenants tels psychologues ou travailleurs sociaux. Des patients avec suspicion de TDAH en attente pour une évaluation psychiatrique dans les centres participants sont appelés afin de leur proposer de participer à l'essai clinique. Ces patients à qui l'on présente le projet demeurent avec l'entière liberté d'y participer. S'ils refusent, ils ont droit au même traitement et prise en charge que tout patient sur la liste d'attente de ces centres. Des affiches sont distribuées dans des endroits sélectionnés en fonction de leur potentiel de recrutement (cliniques externes de psychiatrie, de neurologie et de pédiatrie du CHUM, unité de médecine familiale du CHUM, CLSC, bureaux privés d'omnipraticiens et de psychologues). Les organismes communautaires venant en soutien aux gens atteints de TDAH dans la région métropolitaine de Montréal sont avisés du projet de recherche afin de pouvoir référer des participants.

À la première prise de contact par téléphone avec un sujet potentiel, le questionnaire *Adult ADHD Self-Report Scale* (ASRS v1.1) est utilisé afin de dépister les cas nécessitant une évaluation plus en profondeur. Cet outil validé a été décrit comme utile dans ce genre de situation[116]. Lors de l'entretien téléphonique, les critères d'inclusion et d'exclusion pouvant se vérifier verbalement sont passés en revue. Dans la mesure où le sujet semble être un candidat potentiel après l'entretien téléphonique et qu'il est intéressé par le projet, un rendez-vous lui est donné soit avec M. Bilodeau ou S. V. Tourjman afin de procéder à l'évaluation initiale (visite -1).

4.2.2. Phase 1: évaluation initiale

Les sujets sont rencontrés à la première visite (visite -1) afin de procéder à l'évaluation détaillée de leur condition médicale et psychiatrique. Pour ce faire, une évaluation psychiatrique complète est effectuée. Elle débute par la prise de données sociodémographiques incluant l'âge, l'origine ethnique, le sexe, l'état civil, les antécédents familiaux de TDAH, la scolarité complétée et le revenu familial total. Les antécédents médicaux, chirurgicaux et psychiatriques sont ensuite détaillés. L'évaluateur prend ensuite le soin de réviser la médication et les produits naturels pris par le sujet en remettant une liste des produits contre-indiqués avec la duloxétine. Par souci de standardisation, le *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) est employé afin de passer en revue les symptômes en lien avec l'épisode dépressif majeur, les épisodes hypomaniaques ou maniques, le trouble panique, l'agoraphobie, la phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif, l'état de stress post-traumatique, l'anxiété généralisée, l'abus et la dépendance à l'alcool, les troubles liés à une substance et les troubles psychotiques. Le module W du MINI-PLUS est utilisé afin de vérifier la présence de symptômes de TDAH à l'enfance. Le CAARS-Inv:SV et le CGI-S sont ensuite notés par l'investigateur lors de l'évaluation plus spécifique du TDAH. Finalement, le poids, la taille, la fréquence cardiaque et la tension artérielle sont mesurés. Une fois toutes les données recueillies, tous les critères d'inclusion et d'exclusion sont révisés avec le sujet afin de s'assurer qu'il puisse participer à l'étude. Le protocole de l'étude est ensuite expliqué en détail et le formulaire de consentement, préalablement approuvé par le comité d'éthique, est lu avec le sujet. Le sujet a l'opportunité de réfléchir mais doit signer ce dernier avant de débiter sa participation. Après signature, le sujet se voit remettre une prescription afin de passer les examens de

laboratoire suivants: formule sanguine complète, tests de la fonction urinaire (analyse d'urine, urée, créatinine, Na, K, Cl), tests de la fonction hépatique (AST, ALT, GGT, INR, bilirubine totale), TSH, dépistage urinaire des drogues de rue, test de grossesse urinaire (sujet féminin).

La participation à l'étude ne sera confirmée auprès du sujet qu'après réception de résultats de laboratoire normaux. Si le patient prend une médication qu'il doit cesser (avec approbation du médecin prescripteur), il doit faire un sevrage équivalent à 5 fois la demi-vie du produit en question.

Lorsque la participation est confirmée, une prescription est acheminée à la pharmacie de recherche. Le sujet reçoit soit le placebo ou la duloxétine selon une attribution aléatoire à l'un de deux groupes. Le sujet et l'investigateur ne connaissent pas la nature du traitement reçu. La feuille de randomisation n'est remise à l'investigateur que lorsque les 30 sujets ont complété l'étude.

Le délai entre la visite -1 et le début de l'essai peut varier en fonction des disponibilités du sujet et d'un sevrage potentiel qu'il aurait à faire de substances psychotropes et qui, au maximum, serait de 28 jours.

4.2.3. Phase 2: duloxétine versus placebo

L'essai clinique débute avec la visite 0. D'abord, l'évaluateur passe à nouveau en revue les critères d'inclusion et d'exclusion afin de s'assurer qu'ils sont toujours respectés. L'évaluateur et le sujet complètent les échelles de mesure afin d'établir les données de base (CAARS-Inv:SV, CAARS-S:L, CGI-S, CGI-I, HDRS-17 et HARS). Le sujet reçoit ensuite les comprimés à prendre jusqu'à la prochaine visite dans une dosette. À chaque visite la dosette est remplie à nouveau, ce qui facilite le décompte de la médication. Le sujet prend un comprimé par jour pour les 6 semaines de l'étude. Il lui est suggéré de prendre le comprimé le matin lors du déjeuner pour réduire le potentiel de nausées. Si le sujet est dans le premier groupe, il prendra un comprimé de 60 mg de duloxétine par jour et s'il est dans le second groupe, il prendra un comprimé de placebo pendant cette même durée. Le sujet est rencontré aux semaines pendant 2 semaines (visites 1 et 2), puis aux deux semaines pour les 4 semaines restantes (visites 3 et 4) afin que l'évaluateur cote la symptomatologie de ce dernier selon le CAARS-Inv:SV, ainsi que la sévérité du tableau clinique selon le CGI-S et l'amélioration clinique globale selon le CGI-I. Le décompte de la médication, l'évaluation du risque suicidaire ainsi que le relevé des effets secondaires sont faits à chaque rencontre. Les échelles remplies par l'évaluateur et le sujet à la première visite le sont à nouveau lors de la dernière visite de cette phase, soit la visite 4 (6^e semaine de traitement). Les épreuves de laboratoire sont faites à nouveau à la fin de l'essai.

Toutes les données recueillies pendant l'étude sur le sujet sont versées dans un dossier de recherche identifié par un code et ne mentionnant pas le nom du sujet. Toutes les données

de recherche seront conservées pendant 25 ans, afin de respecter les normes régissant les essais cliniques. Les interventions sont résumées dans le tableau I de la page suivante:

Tableau I: interventions et mesures effectuées lors de l'essai clinique

Phase de l'étude	P1	P2				
Description des données	V-1	V0	V1	V2	V3	V4
Évaluation clinique						
Consentement	X					
Données sociodémographiques	X					
Critères inclusion-exclusion	X	X				
Poids	X					X
Taille	X					
Signes vitaux (tension artérielle, pouls)	X	X	X			X
Antécédents médicaux-pharmacologiques	X					
Histoire médicale actuelle	X					
Médication et produits naturels actuels	X	X	X	X	X	X
Suivi de la médication et effets secondaires						
Médication remise		X	X	X	X	X
Vérification de la compliance			X	X	X	X
Effets secondaires			X	X	X	X
Risque suicidaire		X	X	X	X	X
Outils de mesure						
MINI et Module W du MINI-PLUS	X					
CAARS-Inv:SV	X	X	X	X	X	X
CAARS-S:L		X				X
CGI-S et CGI-I	X	X	X	X	X	X
HARS		X				X
HDRS-17		X				X
Examens de laboratoires						
Hématologie	X					X
Biochimie	X					X
TSH	X					X
Analyse d'urine	X					X
Dépistage drogues	X					X
βHCG (sujet féminin)	X					X

4.3. Dose

Aucune étude à ce jour n'a été faite sur la duloxétine dans l'optique d'un traitement pour le TDAH chez l'adulte, mais l'efficacité antidépressive et la sécurité pour des doses entre 60 et 120 mg par jour est démontrée dans plusieurs études[105]. Une dose initiale à 60 mg est validée par la pratique clinique et les études cliniques[105].

Selon ces prémisses, il nous apparaît plausible et sécuritaire d'utiliser une dose de 60 mg par jour de duloxétine dans notre étude pilote.

4.4. Outils de mesure

4.4.1. Mesures pour l'objectif primaire

4.4.1.1. CAARS-Inv:SV

La version de dépistage du CAARS[111] est une échelle de mesure comprenant 30 items en 3 sous-échelles : les symptômes d'inattention (9 items), les symptômes d'hyperactivité/impulsivité (9 items) et l'index de TDAH (12 items). Cette dernière sous-échelle permet d'identifier les adultes susceptibles d'avoir un diagnostic de TDAH valide en mettant en relief les items appartenant à une population d'adultes atteints de TDAH et qui les distinguent d'une population sans TDAH. Un index d'inconsistance permet de dépister ceux qui auraient pu répondre aux questions de façon contradictoire. La somme des items d'inattention et des items d'hyperactivité/impulsivité correspond au total des 18 items des symptômes de TDAH. Chaque item reçoit un score entre 0 et 3 (0 = jamais, 1 = juste un

peu, 2 = souvent, 3 = très fréquemment). L'échelle évalue donc la sévérité des symptômes. Le total des 18 items des symptômes de TDAH est considéré ici comme la mesure primaire alors que les autres sous-échelles sont considérées comme mesures secondaires.

Dans une récente publication, Adler et coll.[117] rapportent les données sur la qualité psychométrique du CAARS dans une population d'adultes souffrant de TDAH traités avec l'atomoxétine, une molécule non stimulante. Cet essai porte sur la version cotée par l'investigateur et par le sujet, soit les deux versions de l'échelle employée dans notre essai clinique.

Les auteurs rapportent que le coefficient α de *Cronbach* a montré une consistance interne d'au moins 0,88 pour le score total au début et à la fin de l'étude et des valeurs varient entre 0,74 et 0,95 pour les différentes sous-échelles. Par ailleurs, la fiabilité test-retest est estimée comme excellente ($r = 0,89$). Finalement, la fiabilité interjuge en fin d'étude est élevée (r variant de 0,83 à 0,88).

4.4.1.2.Échelles CGI

Les échelles de CGI[112] se distinguent en CGI-S et CGI-I. Le CGI-S est une échelle de mesure à item unique où le clinicien évalue la sévérité globale du TDAH chez le sujet en relation avec l'expérience du clinicien avec des patients portant le même diagnostic. La sévérité est notée entre 1 et 7, 1 représentant un patient normal sans aucune atteinte et 7, un patient parmi les plus extrêmement malades.

Les scores se traduisent ainsi:

- 1: normal, pas du tout malade
- 2: à la limite
- 3: légèrement malade
- 4: modérément malade
- 5: manifestement malade
- 6: gravement malade
- 7: parmi les patients les plus malades

Le CGI-I est une échelle de mesure à item unique où le clinicien évalue l'amélioration ou la détérioration des symptômes de TDAH d'un sujet par rapport à des mesures initiales. Le changement est noté entre 1 et 7. À noter que plus le score est faible, plus le patient s'est amélioré.

Les scores se traduisent ainsi:

- 1: très fortement amélioré
- 2: fortement amélioré
- 3: légèrement amélioré
- 4: pas de changement
- 5: légèrement aggravé
- 6: fortement aggravé
- 7: très fortement aggravé

4.4.2. Mesures pour les objectifs secondaires

4.4.2.1. CAARS-S:L

Cette échelle[111] de mesure est similaire au CAARS-Inv:SV, mais est remplie par le sujet plutôt que l'investigateur. Elle comprend 66 questions et est subdivisée en 8 sous-échelles qui sont les suivantes: *Inattention/Memory Problems*, *Hyperactivity/Restlessness*, *Impulsivity/Emotional Lability*, *Problems with Self-Concept*, *DSM-IV Inattentive Symptoms*, *DSM-IV Hyperactive-Impulsive Symptoms*, *DSM-IV ADHD Symptoms Total* et *ADHD Index*.

4.4.2.2. HARS

Le HARS[114] est un outil administré par l'investigateur qui est utilisé pour évaluer la sévérité de l'anxiété présente ainsi que son évolution au cours du traitement. L'échelle comprend 14 items qui donnent une mesure générale de l'anxiété, incluant les volets psychologiques et somatiques. Chaque item est noté sur une échelle de 5 points, soit de 0 (non présent) à 4 (très sévère). Le score total représente la somme de tous les items et est entre 0 et 56. Un score plus élevé indique un degré plus élevé de sévérité des symptômes.

4.4.2.3. HDRS-17

Le HDRS-17[113] est un outil administré par l'investigateur qui est utilisé pour évaluer la sévérité des symptômes dépressifs ainsi que l'évolution au cours du traitement. L'échelle comprend 17 items et le score total varie entre 0 et 52, un score plus élevé indiquant une symptomatologie plus sévère.

4.4.3. Mesures de sécurité

Les effets secondaires sont évalués de façon systématique en demandant au sujet s'il a ressenti des effets indésirables. Chacun de ces effets est noté dans un registre en y indiquant son intensité, sa date de début et de fin afin de suivre son évolution. Si le sujet présente une condition médicale nouvelle, il est prévu qu'il sera référé aux ressources appropriées. Les effets secondaires pourraient inciter l'investigateur à modifier le traitement dans l'horaire de la prise de cette médication. Par exemple, si le sujet ressentait de la somnolence, ce qui est rapporté par certains, la prise de la médication pourrait être déplacée du déjeuner au coucher.

Le risque suicidaire est évalué cliniquement à chacune des rencontres par l'évaluateur à l'aide du *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*[118] et tout sujet présentant un risque suicidaire sera exclu de l'étude. L'investigateur qui utilise cet outil d'évaluation a été formé par les auteurs de l'échelle lors d'une séance interactive par visioconférence. Un sujet présentant une émergence de risque suicidaire sera référé aux ressources appropriées. Son suivi sera assuré jusqu'à la prise en charge par ces ressources. Pour permettre un contact en tout temps avec les responsables de l'étude, une carte est remise à tout sujet avec le numéro des téléphonistes du CHUM (514-890-8000 poste 24444) qui pourront rejoindre les deux médecins responsables de l'étude 24 heures sur 24 (M. Bilodeau et S.V. Tourjman). Les téléphonistes sont avisés que pour tout sujet enrôlé dans l'étude, il est indiqué de contacter ces médecins via leurs téléavertisseurs, téléphones cellulaires ou personnels, et ce à toute heure de la journée.

La fréquence cardiaque et la tension artérielle sont mesurées aux visites : -1, 0, 1 et 4.

Les investigations de laboratoire sont effectuées lors des visites -1, 4.

4.5. Statistiques

4.5.1. Détermination de la taille de l'échantillon

La détermination de la taille de l'échantillon est faite en fonction d'études déjà publiées sur des molécules non stimulantes dans le TDAH adulte et la diminution des scores sur l'échelle de mesure comparativement au placebo en tenant compte des déviations standard. Le seuil statistique est fixé à 0,05. Ci-bas (tableau II) le calcul effectué à l'aide d'un logiciel statistique en utilisant les données d'une étude sur l'atomoxétine (molécule non stimulante) dans le TDAH adulte[84], soit l'étude la plus similaire à celle proposée retrouvée dans la littérature.

Tableau II: analyse de puissance, comparaison entre 2 échantillons (test t de Student)

Numeric Results for Two-Sample T-Test									
Hypothèse nulle: $M1=M2$. Hypothèse alternative: $M1 \neq M2$									
Puissance	N1	N2	Ratio	Alpha	Beta	M1	M2	S1	S2
0,80	15	15	1,00	0,05	0,20	19,68	29,70	10,10	8,80

Définitions

La puissance est la probabilité de rejeter une fausse hypothèse nulle. La puissance doit être près de 1.

N_1 et N_2 sont les nombres attribués à chaque échantillon.

Alpha est la probabilité de rejeter une hypothèse nulle vraie. Celui-ci devrait être petit.

Beta est la probabilité d'accepter une hypothèse nulle fausse. Celui-ci devrait être petit.

M_1 est la moyenne des échantillons 1 et 2 sous l'hypothèse nulle.

M_2 est la moyenne de l'échantillon 2 sous l'hypothèse alternative.

S_1 et S_2 sont les déviations standards des 2 échantillons et représentent la variabilité de ceux-ci.

La moyenne M_1 de 19,68 est donc le score total sur l'échelle clinique de TDAH du groupe traitement tel que décrit dans l'étude citée. La moyenne M_2 est le score total du groupe placebo de cette même étude.

Résumé

Des échantillonnages de 15 sujets et 15 contrôles obtiennent 80% de puissance à détecter une différence de -10,02 entre l'hypothèse nulle que les deux moyennes obtenues sur le *ADHD Rating-Scale* sont 19,68 et entre l'hypothèse alternative où la moyenne du 2^e groupe est de 29,7 avec des déviations standards respectives de 10,1 et 8,8 (groupe 1 et 2) avec une erreur alpha de 0,05.

4.5.2. Analyses

Se référer à l'article cité plus loin pour le détail des analyses statistiques effectuées sur les résultats présentés.

5. Résultats

Les résultats de l'essai clinique sont présentés dans un article de langue anglaise publié en ligne par le *Journal of Attention Disorders*. La publication au sein de la revue est à venir.

Duloxetine in Adults with ADHD: a Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study

Mathieu Bilodeau¹, Tarek Simon², Miriam H. Beauchamp^{1,3}, Paul Lespérance^{1,4}, Simon Dubreucq¹, Jean-Pierre Dorée⁵, and Smadar Valérie Tourjman^{1,6}

¹University of Montreal, Montreal, Canada

²Laval University, Montreal, Canada

³Ste-Justine Hospital Research Center, Montreal, Canada

⁴Centre Hospitalier Universitaire de Montréal, Montreal, Canada

⁵Centre Hospitalier Pierre Legardeur, Montreal, Canada

⁶Centre de recherche Fernand-Séguin, Hôpital Louis-H Lafontaine, Montreal, Canada

Abstract

Objective: To assess the effect of duloxetine on ADHD in adults. **Method:** In a 6 weeks randomized, double-blind trial, thirty adults with ADHD received placebo or duloxetine 60 mg daily. The *Conners' Adult ADHD Rating Scale* (CAARS) and the *Clinical Global Impression* scales (CGI) were used to assess symptom severity and clinical improvement. The *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) and the *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) were used to measure the effect on anxiety and depressive symptoms. **Results:** The duloxetine group showed lower score on CGI-Severity at week 6 (3.00 vs 4.07 for placebo, $p < .001$), greater improvement on CGI-Improvement (2.89 vs 4.00 at week 6, $p < .001$) and greater decreases on 5 of 8 subscales of the CAARS.. There was no treatment group effect on HDRS or HARS scores. **Conclusions:** Duloxetine may be a therapeutic option for adults with ADHD, but further studies are required to replicate these findings in larger samples.

Keywords

Duloxetine, Cymbalta, ADHD, adult, non-stimulant, treatment

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a prevalent condition affecting 4.4% of adults[27]. In the *National Comorbidity Survey Replication*, high rates of comorbidity are reported, with anxiety (47,1%), mood (38,3%) and substance use (15%) disorders figuring prominently [27]. Stimulants remain the first-line of treatment for this disorder[119]. They act through dopamine and norepinephrine reuptake inhibition[70]. Each of these has particular strengths and weaknesses. It was clearly established that stimulants have larger effect sizes than non-stimulants in pooled pharmacological trials[120]. Unfortunately, between 10-30% of patients may not tolerate stimulants due to their side effects, which include increased heart rate and blood pressure, appetite suppression and agitation[121] [122]. Non-stimulant medication such as desipramine, nortriptyline, venlafaxine and bupropion do not have the formal indication for ADHD but have been explored as therapeutic alternatives in its treatment [123]. These agents may be used when Food and Drug Administration (FDA) approved treatments have failed. Clinicians may also want to consider their utility in specific cases of tic disorders or substance use disorders[74].

Atomoxetine, the only non-stimulant agent approved for the treatment of ADHD, acts through norepinephrine reuptake inhibition. In addition, venlafaxine, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), has shown promise as a potential treatment for ADHD in adults in an open clinical trial[124].

Duloxetine is an antidepressant exerting its action through serotonin and norepinephrine reuptake inhibition (SNRI) [103]. Tourjman and Bilodeau have investigated this hypothesis

and published the first case of treatment of adult ADHD with duloxetine[1]. Further, in 2010, Niederhofer[106] published the case of a 16 year-old suffering from ADHD successfully treated with duloxetine. The same author reported similar results from a placebo-duloxetine cross-over trial with 2 male adolescents[107]. In 2011, Mahmoudi-Gharaei published a 6-week open label trial of duloxetine in adolescents with ADHD[108].

Duloxetine has a broad range of indications according to the FDA: major depressive disorder, generalized anxiety disorder, diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia and chronic musculoskeletal pain. Since ADHD is highly comorbid with mood and anxiety disorders, duloxetine could provide a significant advantage over the other therapeutic options available. To the authors' knowledge, there has been no clinical trial of duloxetine in adults with ADHD. The aim of the present pilot study was to investigate the effect of duloxetine in adults with ADHD in a randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical trial.

Method

Participants

Study participants were adults aged 18 to 50 years and met *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision*, [9] criteria for ADHD. Diagnostic assessment comprised a complete psychiatric interview, which was complemented by the the Mini-International Neuropsychiatric Interview [125]. The following criteria were necessary for inclusion: 1) A minimal baseline score of 20 on the *Conners' Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-Investigator Report: Screening Version*

(CAARS-Inv:SV) [111]. Subjects had to score at least 2 on 6 items of one subscale (inattention or hyperactivity-impulsivity) and a score of at least 2 on 2 items of the other subscale; 2) A score of at least 4 (moderate symptoms) on the *Clinical Global Impression-ADHD-Severity* scale (CGI-ADHD-S) [112]; 3) Participants needed to have completed high school or have an IQ of 80 or greater as measured by the *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence - Two subtest version* (WASI FSIQ-2) [115].

The exclusion criteria were: 1) Any history of bipolar disorder, actual major depressive disorder or anxiety disorder. Subjects with a score higher than 14 on the *Hamilton Depression Rating Scale-17 items* (HDRS-17) [113] or the *Hamilton Anxiety Rating Scale-14 items* (HARS-14) [114] were excluded; 2) Any history of psychotic disorders, substance or alcohol use disorder present 6 months prior to the study; 3) Positive pregnancy test or urine drug screening, abnormal laboratory values and any medical condition or medication incompatible with duloxetine treatment.

Study Design

This was a randomized, double-blind, placebo controlled trial conducted in Montreal, Canada: *Hôpital Notre-Dame (Centre Hospitalier de l'Université de Montréal)* and *Centre de recherche Fernand-Séguin (Hôpital L.-H.Lafontaine, Université de Montréal)*. The study was conducted between August 2009 and January 2011. A No Objection Letter (NOL) by Health Canada was obtained as well as approval by the ethical boards of the two participating centers. The study was registered on ClinicalTrials.gov (Study NCT00940693). The study was funded by a student grant awarded to M. Bilodeau by the

Psychiatry Department of *the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal* and personal research funds (S. V. Tourjman and J-P. Dorée).

Participants were recruited through advertisement in participating centers, local hospitals, primary care health centers and ADHD support groups. Patients on a waiting list for an evaluation at the participating centers were offered the opportunity to participate. All referred subjects underwent an initial screening interview conducted by M. Bilodeau. Inclusion and exclusion criteria were then reviewed and the *Adult ADHD Self-Report Scale* (ASRS-v1.1) [126] was used as a screening tool. Potential candidates were then scheduled for an exhaustive psychiatric assessment by either M. Bilodeau or S. V. Tourjman (Visit - 1). Sociodemographic variables were compiled during the interview. These included participants' age, gender, ethnic background, marital status, family history of ADHD, level of education and family income.

Participants that met all inclusion and exclusion criteria and gave their consent were required to cease any psychotropic medication for a duration of at least 5 times the elimination half-life of that compound. They were subsequently randomized in a 1:1 ratio to either duloxetine 60 mg once daily or placebo. The 6-week double-blind period started at Visit 0 (Week 0) when medication was initiated. Follow-up evaluations were at 1, 2, 4 and 6 weeks (Visit 1-4). All subjects were evaluated by the same investigator, M. Bilodeau, during the trial phase (Visit 0-4).

Dosing

The day following Visit 0, participants were asked to start taking a capsule of either placebo or duloxetine 60 mg while eating breakfast. The regimen was maintained until the end of the trial at Week 6.

Compliance with treatment was assessed at each visit by direct questioning and by monitoring the number of capsules used. At each visit, the participant received the requisite amount of medication until the next appointment. The compliance threshold was established at $\geq 80\%$ of prescribed dose taken. Participants who failed twice to achieve that level of compliance were excluded from the trial.

Assessments

Primary Efficacy Measures

The CAARS-Inv:SV was used at each visit. This clinician-rated questionnaire is a 30-item rating scale that evaluates ADHD symptoms using a 4-point scale (0 = not at all/ never, 1 = just a little/ once in a while, 2 = pretty much/ often, 3 = very much/ very frequently). It is divided in 4 subscales: DSM-IV Inattentive symptoms, DSM-IV Hyperactive/Impulsive Symptoms, DSM-IV ADHD Symptoms Total and ADHD Index.

The *Clinical Global Impression-Severity* scale (CGI-S) and the *Clinical Global Impression-Improvement* scale (CGI-I) were rated at each visit by the clinician. The CGI-S is a 7-point scale that requires the clinician to rate the severity of the patient's illness at the time of assessment from 1 (normal, not at all ill) to 7 (extremely ill). The CGI-I is a 7 point scale that requires the clinician to assess how much the patient's illness has improved or

worsened and is rated from 1 (very much improved) to 7 (very much worse). Lower scores denote improvement, while higher scores denote aggravation.

Secondary Efficacy Measures

The *Conners' Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-Self Report : Long Version* (CAARS-S:L) was rated by the participant at Visit 0 and 4. It has 66 items and contains nine empirically-derived scales that help assess a broad range of problem behaviors: Inattention/Memory Problems, Impulsivity/Emotional Lability, Hyperactivity/Restlessness, Problems with Self-Concept, Inattention/Memory Problems, Impulsivity/Emotional Lability, Hyperactivity/Restlessness, Problems with Self-Concept, DSM-IV Inattentive Symptoms, DSM-IV Hyperactive-Impulsive Symptoms, DSM-IV Total ADHD Symptoms, ADHD Index and Inconsistency Index.

The HARS-14 and the HDRS-17 were rated by the clinician at Visit 0 and 4.

Safety

Safety and tolerability measures included standard laboratory tests (chemistry, hematology, urine analysis, urine drug screening) at Visit -1 and Visit 4. Vital signs including heart rate, blood pressure and weight were taken at Visit 0, 1 and 4. Suicide risk was assessed at each Visit using the *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS). Adverse effects were monitored from Visit 1 to Visit 4.

Data Analysis

Randomized participants who stopped taking the given medication before week 1 were discounted from the analyses.

The CGI Scales as well as the CAARS-Inv:SV sub-scales were analyzed with repeated measures analysis of variance (ANOVA). For the CAARS-S:L, which was only administered at baseline (Visit 0) and study conclusion (Visit 4), percent change was calculated using the following formula: $((\text{Time 4} - \text{Time 1}) / \text{Time 1}) * 100$. Thus, a single value denoting the percent magnitude of change was analyzed using analysis of variance (ANOVA).

In all statistical analyses, the psychometric sub-scales represented Time and the Treatment Group was either Duloxetine (n=9) or Placebo (n=15). Results were deemed significant at $p < .05$. Greenhouse-Geisser corrections are reported whenever Mauchly's tests denoted violations in sphericity and main effects were calculated using corrected degrees of freedom. Significant interaction effects were decomposed using post-hoc multivariate analysis of variance (MANOVA).

Results

Demographics and Baseline Values

Thirty participants were enrolled in the study initially. Of these, 24 participants completed the trial. Six participants in the duloxetine treatment group stopped the medication before Visit 1 due to adverse effects. Post-randomization outcome assessment could not be done since the subjects had stopped the medication before Visit 1.

Of the remaining 24 participants, characteristics and baseline symptom measures were similar between treatment groups and are summarized in Table 1. No statistically significant difference in baseline and demographic factors was found when comparing the 6 participants who dropped-out to the 24 that completed the trial. All participants achieved the minimal compliance threshold.

Table 1. Patient Demographic and Baseline Characteristics

Characteristic	Duloxetine ^a	Placebo ^b
Age, years		
M (SD)	35.7 (8.6)	31.7 (9.1)
Gender, n		
Male	4	11
Female	5	4
Ethnicity, n		
Caucasian	9	14
Asian	0	1
Education, years	14.0	14.3
ADHD subtype		
Inattentive	4	8
Combined	5	7
CAARS-Inv:SV total score at baseline, M (SD)	33.4 (5.4)	31.6 (8.5)

Note: n = number in group

a. *N* = 9

b. *N* = 15

CGI Scales

Repeated measures ANOVA were computed to investigate CGI-S score changes from baseline to conclusion (Times 0 to 4) as a function of Treatment Group (Figure 1). Results revealed a Time by Treatment Group interaction ($F_{(2,710, 59,617)}=5.083, p=.004$) and a Time main effect ($F_{(2,710, 59,617)}=6.435, p=.001$). Post-hoc MANOVA revealed that the Duloxetine group showed significantly lower symptom severity compared to the Placebo group at Time 4 ($F_{(1, 22)}=20.308, p<.001$), but at no other time ($ps>.18$).

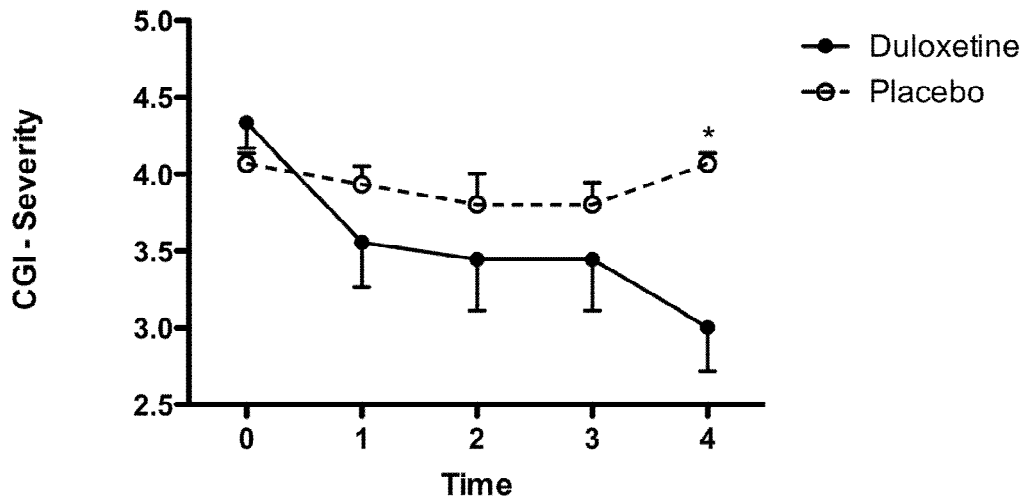


Figure 1. CGI-S score change over the 6-week treatment

For the CGI-I, measured repeatedly from Time 1 (intervention) onwards (Figure 2), a marginal Treatment Group difference was found ($F_{(1,22)}=18.934, p<.001$) whereby the

Treatment Group showed significantly greater improvements than the Placebo Group on the CGI Improvement scores throughout the intervention. No other effects were detected ($p > .11$).

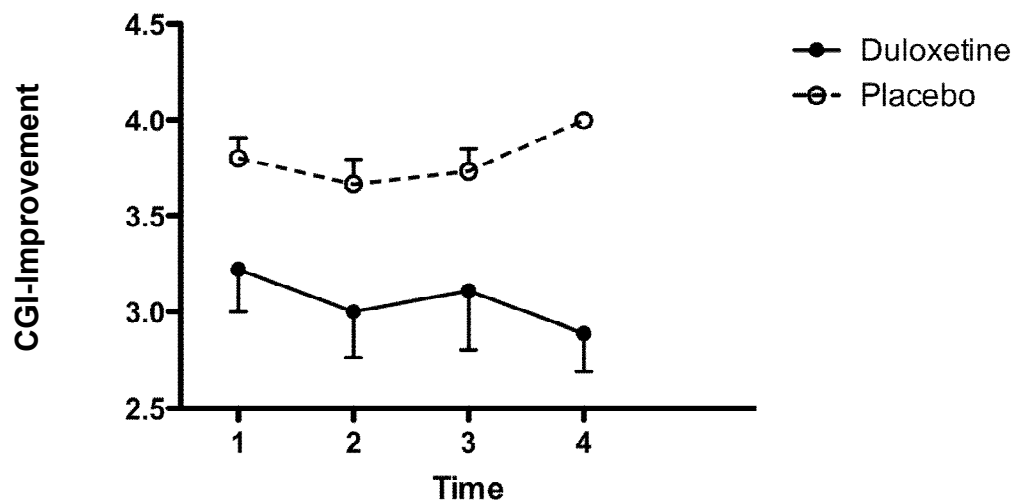


Figure 2. CGI-I score change over the 6-week treatment

CAARS-Inv:SV

For the CAARS-Inv:SV Inattentive subscale, repeated measures ANOVA with Treatment Group as the between-subjects factor revealed a trend towards a Time by Group interaction ($p = .068$) whereby the Duloxetine group showed quantitative decreases in inattentive symptoms over time while the placebo group showed quantitative worsening (Figure 3). A Time effect ($F_{(2,615,57,531)} = 9.566$, $p < .001$) was detected due to the U-shaped score distribution in the absence of any Group differences ($p = .47$).

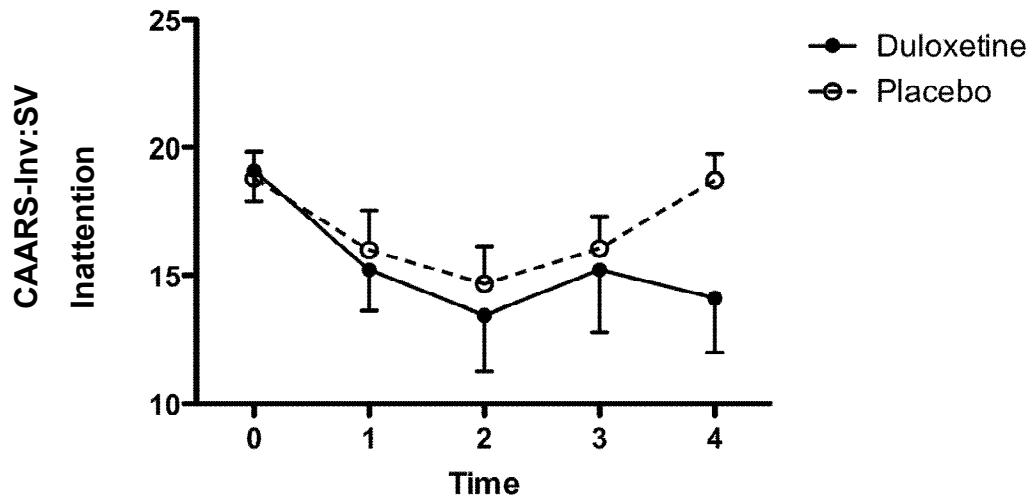


Figure 3. CAARS-Inv:SV Inattentive subscale score change over the 6-week treatment

For the CAARS-Inv:SV Hyperactive/Impulsive subscale, repeated measures ANOVA revealed once again a Time effect ($F_{(2,755,60.605)}=3.999$, $p=.014$), but no Time by Group interaction ($p=.27$) nor Group difference ($p=.88$)

For the CAARS-Inv:SV ADHD Total subscale, repeated measures ANOVA again detected a Time effect ($F_{(2,449,53.879)}=8.516$, $p<.001$), but no Time by Group interaction ($p>.10$) nor Group differences ($p>.76$).

CAARS-S:L

As summarized in Table 2 and Figure 4, the Duloxetine group showed significantly more decreases in CAARS scores upon treatment in comparison to the Placebo group for Inattention/Memory Problems ($F_{(1,22)}=21.236$, $p<.001$), Hyperactivity/Restlessness

($F_{(1,22)}=18.998$, $p<.001$), Impulsivity/Emotional Lability ($F_{(1,22)}=8.40$, $p=.008$), DSM-IV Inattentive Symptoms ($F_{(1,22)}=13.477$, $p=.001$), and DSM-IV ADHD Symptoms Total ($F_{(1,22)}=11.760$, $p=.002$), but not Problems with Self-Concept ($p=.196$) nor DSM-IV Hyperactive-Impulsive Symptoms ($p=.116$).

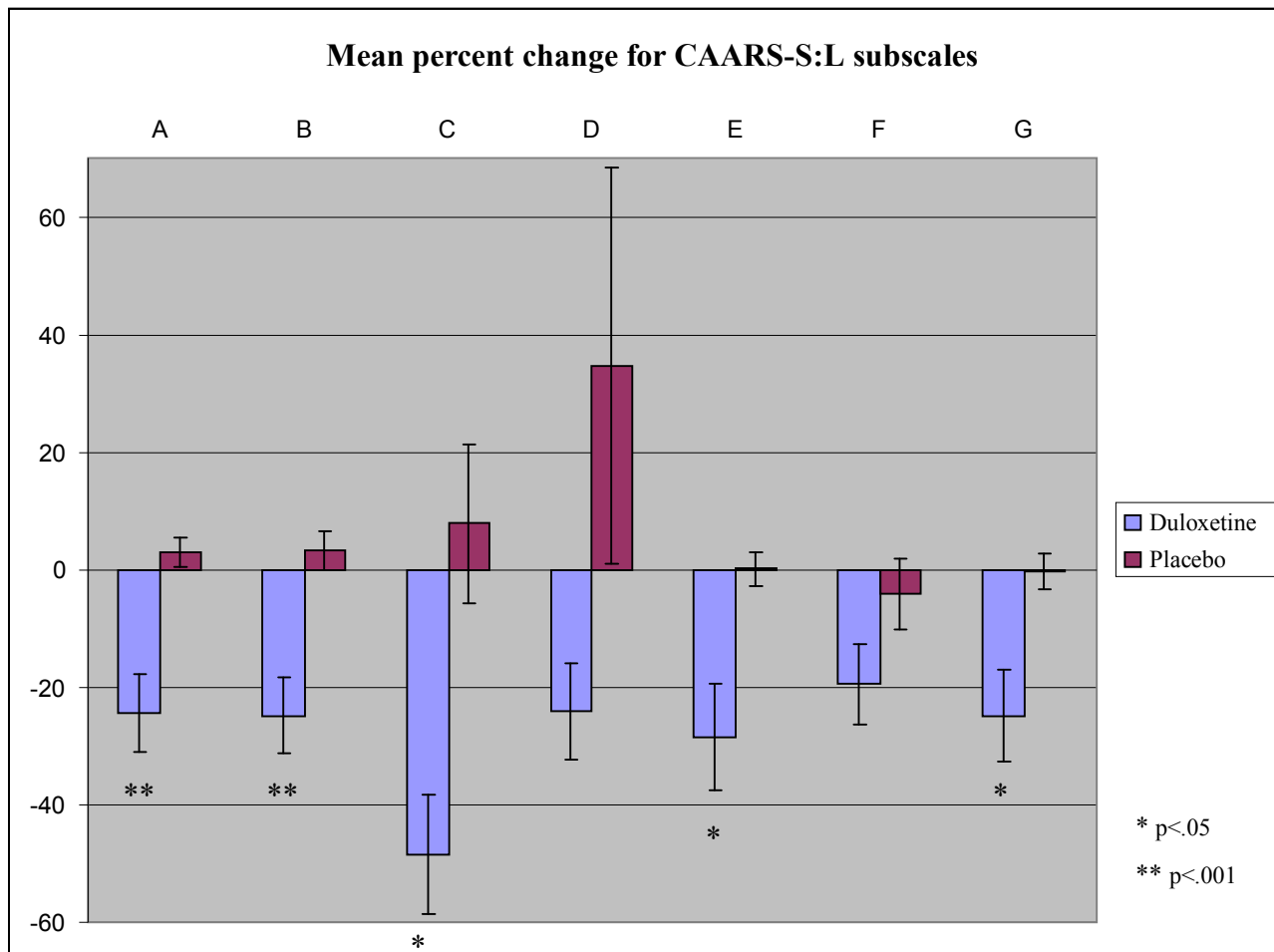


Figure 4: Mean percent change for CAARS-S:L subscales

A: Inattention/Memory Problems, B: Hyperactivity/Restlessness, C: Impulsivity/Emotional Lability, D: Problems with Self-Concept, E: DSM-IV Inattentive Symptoms, F: DSM-IV Hyperactive-Impulsive Symptoms, G: DSM-IV ADHD Symptoms Total. Negative change indicates improvement.

Table 2. Mean percent change (standard deviation) for CAARS-S:L subscales

	Duloxetine	Placebo
Inattention/Memory Problems	-24.3102% (19.70818)**	+2.9568% (9.35507)
Hyperactivity/Restlessness	-24.8669% (19.16.16392)**	+3.1818% (12.49753)
Impulsivity/Emotional Lability	-48.4511% (30.54715)*	+7.7480% (52.82188)
Problems with Self-Concept	-24.1733% (24.42008)	+34.7524% (130.11387)
DSM-IV Inattentive Symptoms	-28.5052% (26.82740)*	+0.1149% (11.27450)
DSM-IV Hyperactive-Impulsive Symptoms	-19.5009% (20.67223)	-4.0774% (23.24097)
DSM-IV ADHD Symptoms Total	-24.8645% (23.28620)*	-0.3360)% (11.93227)

*p<.05, **p<.001

Tolerability Findings

There were no significant differences in vital signs between placebo and treatment groups.

At week 1 four participants in the placebo group reported mild adverse effects such as constipation, blurred vision, nausea and xerostomia. Only one participant still reported mild adverse effects after week 2.

At week 1 12 out of 15 participants in the duloxetine group reported mild to moderate side effects. Six participants stopped taking duloxetine during the first week of treatment and reported moderate symptoms such as xerostomia, increased anxiety, nausea and dizziness.

At week 2, of the remaining 9 participants, 4 reported mostly mild adverse effects. Of these, all reported that their symptoms resolved, except one participant who still reported reduced appetite at study conclusion.

Discussion

This 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial is, to the authors' knowledge, the first study to assess duloxetine in the treatment of adults with ADHD. The aim of this pilot study was to test the proposed intervention protocol and to establish the conditions necessary for a larger scale study. The primary objective was to test the hypothesis that 60 mg of duloxetine daily is superior to placebo in the treatment of adult ADHD, as measured by changes on the CAARS-Inv:SV and CGI scales. Secondary outcome measures included the CAARS-S:L, HARS-14 and HDRS-17 measured at treatment initiation and week 6.

Results indicate that the global severity of ADHD on duloxetine was significantly lower than on placebo as reported by the CGI-S at week 6: the average score was of 4.07 (moderately ill) for participants on placebo and of 3.00 (mildly ill) for participants on duloxetine. Furthermore, there was a trend towards higher baseline severity for the active treatment group (4.33) compared to placebo (4.07). On the improvement scale of the CGI, participants on duloxetine showed significantly better improvement at every visit. At endpoint, the average improvement was of 2.89 for duloxetine (between minimally improved to much improved) compared to 4.00 for placebo (no change).

There was no group difference on the CAARS-Inv:SV even though participants on duloxetine started at a higher total ADHD average score (33.44) than the placebo group (31.60) and finished at a lower score (25.67 vs 31.33). This is most likely the result of lack of power to detect group differences. It is noteworthy that the placebo effect seems to wear off at the end of the trial. When individual data is examined in the duloxetine group, 5/9

participants showed a greater than 30% improvement in their symptoms, which corresponds to the response rate reported in other non-stimulant trials[123].

On the CAARS-S:L, the duloxetine group showed significantly greater decreases on multiple subscales. The most notable differences were seen on the Impulsivity and Emotional Lability subscales where participants on duloxetine showed a 48% reduction. There were no significant findings for the effect of duloxetine on anxiety and depressive symptoms as measured by the HARS and the HDRS, although duloxetine use in anxiety and major depressive disorder has been established by multiple clinical trials [109, 110]. In this study, participants with anxiety or depressive disorders were excluded to ensure that the impact of duloxetine on ADHD was evaluated, rather than its effect on comorbid symptoms. This exclusion criteria could explain why no effect was noted on the HARS and HDRS.

The high drop out rate (40%) in the duloxetine group was the result of adverse effects at medication initiation. This was unexpected since the initial dose was based on the product monography. In a pooled analysis of randomized controlled trials, the rate of adverse effects leading to early discontinuation with duloxetine was reported to be 14%[127]. Nausea, headache, dry mouth, insomnia, constipation and dizziness were the most frequently reported side effects reported in the literature[128] for duloxetine. The side effects noted in the study correspond to the literature. Several possible explanations can be invoked for the higher drop-out rate in this study. The same treatment can have a different adverse effect profile and discontinuation rate when given for two different indications or

disorders[129]. In an open-label study with 17 adolescents with ADHD[108], 3 participants (18%) discontinued duloxetine due to adverse side effects. In that trial, the medication was started at 30 mg daily for the first week and then increased to 60 mg daily for the rest of the study. The subjects enrolled in the study had for the most part never been exposed to psychotropic medication. This may have thus been a population more likely to experience side effects on treatment initiation. The initiation of duloxetine at 30 mg daily and a gradual titration to a therapeutic dose according to side effects would likely have been associated with greater tolerability.

Conclusion

In summary, this study demonstrated that duloxetine at a dose of 60 mg daily can improve ADHD symptoms in adults. Tolerability was an issue and drop out rates were higher than previously reported for duloxetine in other clinical indications. Larger scale trials of duloxetine are indicated; however a more gradual dose titration should be considered as well as higher therapeutic doses. The marked effect of duloxetine on the dimension of impulsivity and emotional lability may make this agent useful for those patients who have particular difficulties in this area. Duloxetine could constitute a potential treatment option for patients with substance use disorder, tic disorder, comorbid anxiety or mood disorder or as add-on therapy with stimulant medication.

Declaration of Conflicting Interests

S. V. Tourjman has received grants, participated on scientific advisory boards for, and served on the speaker bureau of Eli Lilly.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: M. Bilodeau received a bursary in support of his master's degree by the department of psychiatry of Centre Hospitalier Universitaire de Montréal and by independent research funds of S. V. Tourjman. M. Bilodeau also received travel support from the Centre Hospitalier Universitaire de Montréal and Louis-H Lafontaine Hospital.

Biographies

Mathieu Bilodeau, MD, FRCPC, is a psychiatrist and mental health clinical program leader at CFB Valcartier and MSc candidate at University of Montreal.

Tarek Simon, BA, ia a PhD candidate in clinical psychology at Laval University.

Miriam Beauchamp, PhD, is a neuropsychologist and Assistant Professor in the Department of Psychology, University of Montreal and a researcher at the Ste-Justine Hospital Research Center.

Paul Lespérance, MD, MSc, FRCPC, is a psychiatrist and Chief of Psychiatry at the CHUM, Professor of Psychiatry in the Department of Psychiatry, University of Montreal.

Simon Dubreucq, MD, PGY 4 in Psychiatry and MSc candidate at University of Montreal

Jean-Pierre Dorée, MD, is a psychiatrist affiliated to the Centre Hospitalier Pierre Legardeur

Smadar Valérie Tourjman, MDCM, MSc, FRCPC is a psychiatrist at the Anxiety and mood disorder programme of L.H.-Lafontaine Hospital, Associate director of clinical research and associate professor of psychiatry in the Department of psychiatry, University of Montreal.

References

- Allen, A. J., Kurlan, R. M., Gilbert, D. L., Coffey, B. J., Linder, S. L., Lewis, D. W., et al. (2005). Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology*, *65*(12), 1941-1949.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV. 4th edition, 4th text rev.* Washington, DC.
- Bitter, I., Filipovits, D., & Czobor, P. (2011). Adverse reactions to duloxetine in depression. *Expert Opinion on Drug Safety*, *10*(6), 839-850.
- Brunton, S., Wang, F., Edwards, S. B., Crucitti, A., Ossanna, M., Walker, D., et al. (2010). Profile of adverse events with duloxetine treatment: a pooled analysis of placebo-controlled studies. *Drug safety*, *33*(5), 393-407.
- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. (1999). *Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS)*. Unpublished manuscript, North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.
- Findling, R. L., Schwartz, M. M. A., Flannery, D. D. J., & Manos, M. M. J. (1996). Venlafaxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. *The Journal of clinical psychiatry*, *57*(5), 184-189.
- Gao, K., Kemp, D., Fein, E., Wang, Z., Fang, Y., Ganocy, S., et al. (2011). Number needed to treat to harm for discontinuation due to adverse events in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder with atypical antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*, *72*(8), 1063-1071.

- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50-55.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 23, 56-62.
- Karpa, K. D., Cavanaugh, J. E., & Lakoski, J. M. (2002). Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator. *CNS drug reviews*, 8(4), 361-376.
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., et al. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American journal of psychiatry*, 163(4), 716-723.
- Kessler, R. C., Adler, L. A., Gruber, M. J., Sarawate, C. A., Spencer, T., & Van Brunt, D. L. (2007). Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *International journal of methods in psychiatric research*, 16(2), 52-65.
- Mahmoudi-Gharaei, J., Dodangi, N., Tehrani-Doost, M., & Faghihi, T. (2011). Duloxetine in the treatment of adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: an open-label study. *Human psychopharmacology*.
- Maidment, I. (2003). The use of antidepressants to treat attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Journal of psychopharmacology*, 17(3), 332-336.
- Mancini, M., Perna, G., Rossi, A., & Petralia, A. (2010). Use of duloxetine in patients with an anxiety disorder, or with comorbid anxiety and major depressive disorder: a review of the literature. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 11(7), 1167-1181.

- Mohammadi, M., & Akhondzadeh, S. (2007). Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder: nonstimulant medication approaches. *Expert review of neurotherapeutics*, 7(2), 195-201.
- Mszros, A., Czobor, P., Blint, S., Komlsi, S., Simon, V., & Bitter, I. (2009). Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *International journal of neuropsychopharmacology*, 12(8), 1137-1147.
- Niederhofer, H. (2010). Duloxetine may improve some symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 12(2), e1-e2.
- Niederhofer, H. (2010). First preliminary results of a single case report: duloxetine might improve some symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *European psychiatry*, 25(4), 214-215.
- NIMH. (1985). CGI (Clinical Global Impression) Scale. *Psychopharmacol Bull* 21, 839-844.
- Pary, R. R., Lewis, S. S., Matuschka, P. R. P. R., Rudzinskiy, P. P., Safi, M. M., & Lippmann, S. S. (2002). Attention deficit disorder in adults. *Annals of Clinical Psychiatry*, 14(2), 105-111.
- Santosh, P. J., Sattar, S., & Canagaratnam, M. (2011). Efficacy and Tolerability of Pharmacotherapies for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. *CNS Drugs*, 25(9), 737-763 710.2165/11593070-000000000-000000000.
- Seixas, M., Weiss, M., & Miller, U. (2011). Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of psychopharmacology*. [Epub ahead of print].

- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33.
- Shelton, R., Andorn, A., Mallinckrodt, C., Wohlreich, M., Raskin, J., Watkin, J., et al. (2007). Evidence for the efficacy of duloxetine in treating mild, moderate, and severe depression. *International clinical psychopharmacology*, 22(6), 348-355.
- Tourjman, S., & Bilodeau, M. (2009). Improvement with duloxetine in an adult ADHD patient. *Journal of attention disorders*, 13(1), 95-96.
- Wechsler, D. (1999). *Manual for the WASI*. Unpublished manuscript, San Antonio, TX: Psychological Corporation.

6. Discussion

Le TDAH est une condition prévalente qui est accompagnée de difficultés de fonctionnement dans toutes les sphères de la vie. Ce trouble est accompagné de conditions concomitantes qui requièrent des traitements par des agents non stimulants. Le mécanisme d'action de la duloxetine offre l'opportunité de traiter le TDAH et des états anxieux ou dépressifs qui l'accompagneraient. Les résultats présentés dans cette étude remplissent les attentes initiales des auteurs. En effet, de par sa nature d'essai pilote de la duloxétine, il s'agissait davantage de vérifier la pertinence et la cohérence du protocole proposé afin d'envisager ultérieurement une étude d'envergure plus importante et de puissance statistique plus grande. Les résultats statistiquement significatifs et les tendances ne viennent ici que renforcer la pertinence de poursuivre la démarche scientifique afin de valider ces derniers.

La limitation principale est en lien avec la taille de notre échantillon qui s'est, en plus, vue réduire en raison des arrêts lors du suivi. La puissance statistique qui en découle n'a pas suffi à atteindre le seuil statistique pour plusieurs données recueillies par les échelles de mesure choisies. Il était par contre difficile de connaître l'impact de la duloxétine sur nos mesures puisque lors de l'écriture du protocole, aucune donnée n'avait été publiée sur la duloxétine dans le traitement du TDAH. Cette information aurait pu nous permettre de

raffiner le calcul de l'échantillon nécessaire pour atteindre le seuil statistique. Nous avons donc dû regarder la littérature sur des molécules similaires, ce qui comportait le risque que les paramètres retrouvés n'étaient pas nécessairement généralisables à la duloxétine. Malgré cette limitation l'étude apporte des observations intéressantes. Un exemple de cette puissance statistique limitée se reflète dans le fait que le ratio homme-femme pour le groupe placebo est plus élevé que pour le groupe duloxétine, mais ceci n'atteint pas le seuil statistique. Avec une puissance supérieure, nous aurions pu probablement dire que les deux groupes de traitement différaient selon la variable du genre et ceci aurait pu mener à des sous-analyses d'intérêt avec un nombre de sujets plus élevé.

6.1. Impact de la duloxétine sur les symptômes de TDAH

Les données recueillies à l'aide l'échelle CAARS:Inv:SV, outil pour l'objectif primaire au protocole, démontre une tendance vers l'amélioration symptomatique sous duloxétine dans la sphère de l'inattention seulement. Afin d'obtenir davantage de données statistiquement significatives, il est plausible de penser que la puissance statistique (taille de l'échantillon) devrait être plus importante dans un essai clinique ultérieur.

De façon globale, si nous regroupons tous nos sujets traités avec la duloxétine, le score total au CAARS:Inv:SV passe de 33,44 à 25,67 entre l'état initial (visite 0) et la fin du traitement (visite 4). Pour les sujets traités sous placebo, le score total passe de 31,60 à 31,33. Bien que l'analyse statistique effectuée ne puisse statuer sur la signification de ces résultats, un échantillon plus grand aurait probablement permis de franchir le seuil statistique. Si nous comparons ces résultats avec les 3 sujets adolescents tirés des études ouvertes de Niederhofer[106, 107], ils sont relativement similaires. En effet, celui-ci utilise le *ADHD-*

Rating Scale[130] (ADHD-RS) qui comporte 3 sous-échelles (inattention, hyperactivité-impulsivité et score total) pour lesquelles les 18 symptômes du DSM-IV-TR sont utilisés comme items. Les items sont cotés de façon identique au CAARS, soit de 0 à 3 selon la sévérité et la fréquence des symptômes. Des 3 sujets rapportés par l'auteur, la moyenne des scores totaux passe de 27,53 à 16,4, soit une diminution de 11 points à l'ADHD-RS, ce qui est légèrement supérieur à la diminution de 8 points de notre groupe de traitement.

L'absence de réponse au placebo à la fin du traitement est notable dans notre essai. Nous avons répertorié d'autres essais cliniques de non-stimulants dans le traitement du TDAH ayant une réponse au placebo très faible. Dans un essai randomisé contrôlé de la désipramine, la réponse clinique à cette molécule est présente chez 68% des sujets alors qu'elle est nulle chez les sujets sous placebo[93]. Dans un essai clinique randomisé contrôlé chez des adultes atteints de TDAH, 11 sujets sur 21 ont eu une amélioration avec l'atomoxétine contre seulement 2 sur 21 avec le placebo[84]. Dans cette étude, le score initial des sujets sous placebo sur le *ADHD Rating Scale* était de 29,4 alors qu'il était à 29,7 à la fin du traitement. La faible réponse au placebo dans ces études contraste avec les réponses robustes au placebo dans des essais cliniques de la majorité des conditions psychiatriques.

Le second outil de mesure pour l'objectif primaire, l'échelle de CGI, s'est avéré d'intérêt. Le score de sévérité tel que mesuré par le CGI-S démontre une symptomatologie moins sévère à la fin du traitement (visite 4) pour le groupe traitement comparativement au groupe placebo, et ce malgré une tendance pour une sévérité initiale supérieure pour le groupe traitement. Il est probable que le délai d'action connu des antidépresseurs, dont fait partie la

duloxétine, soit en partie responsable d'une amélioration qui ne devient significative qu'après 6 semaines. Sur l'échelle de CGI-I, le groupe de traitement démontre une amélioration significativement plus importante que le groupe contrôle et ce tout au long de l'essai. Ceci s'explique probablement par le fait que le CGI-I est un outil qui peut être plus sensible au changement que le CGI-S. En effet, l'investigateur peut statuer sur le CGI-I que le sujet a, depuis la dernière visite, une légère amélioration (score de 3) mais que ceci ne soit pas suffisant pour changer la sévérité de l'état du patient telle que rapportée par le CGI-S. Un patient sous duloxétine dont le score initial au CGI-S était de 4 pourrait donc, après une semaine de traitement, se voir attribuer un score de 3 (légère amélioration) sur le CGI-I mais maintenir un score de 4 sur le CGI-S, le tableau clinique n'étant pas suffisamment amélioré pour passer d'une sévérité de modérément malade à légèrement malade.

Les données rapportées par le CAARS:S:L sont certainement les plus intéressantes puisqu'un grand nombre de sous-échelles de cet outil démontrent une amélioration clinique significative sous duloxétine comparativement au placebo. L'amélioration la plus importante se situe à l'échelle de *Impulsivity/Emotional Lability* alors que les sujets sous duloxétine ont une diminution d'environ 48,5% de leur score initial. Les sujets sous placebo ont pour leur part une augmentation de 7,8% de ce score. L'addition de nouvelles questions dans cette version du CAARS comparativement au CAARS:Inv:SV ainsi que la répartition dans des sous-échelles distinctes pourrait en partie expliquer pourquoi cet outil semble mettre en évidence une amélioration plus significative. En effet, certaines questions retrouvées dans cet outil nous apparaissent refléter des réalités de la symptomatologie du

TDAH chez l'adulte qui ne sont pas couvertes par le CAARS:inv:SV qui se base davantage sur les critères de TDAH tels que stipulés dans le DSM-IV-TR. Par exemple, l'une des affirmations de la sous-échelle *Impulsivity/Emotional Lability* du CAARS:S:L est *my moods are unpredictable*. Ceci se rapproche plus de la labilité de l'humeur mentionnée dans les critères de l'Utah exposés dans l'introduction que des symptômes d'inattention ou d'impulsivité-hyperactivité du DSM-IV-TR. Dans la même sous-échelle, les questions *Many things set me off easily* ainsi que *I have a short fuse/hot temper* font également référence à cette qualité de l'humeur présente chez les adultes atteints de TDAH. Le CAARS-S:L développe donc mieux cet aspect clinique du TDAH chez l'adulte.

6.2. Impact de la duloxétine sur les symptômes anxio-dépressifs

L'une des hypothèses initiales des auteurs était que la duloxétine allait réduire davantage les symptômes anxio-dépressifs des sujets que le placebo. Cette hypothèse découlait du fait que cette molécule a été démontrée efficace dans le traitement de l'épisode dépressif majeur et du trouble d'anxiété généralisée [109, 110]. Il a été décidé d'exclure les patients dont le diagnostic de ces deux troubles était porté lors de l'évaluation initiale. L'objectif était d'isoler l'indication au TDAH et de s'assurer que les mesures obtenues ne seraient pas contaminées par des améliorations d'un trouble pour lequel la duloxétine est déjà démontrée efficace. Cette hypothèse ne s'est pas confirmée lors de l'étude. Il faut cependant se rappeler que le calcul de puissance pour cette étude avait comme objectif de détecter l'impact d'une molécule non stimulante dans le traitement du TDAH. La taille d'effet des molécules dans

le traitement de ce trouble est reconnue comme supérieure à la taille d'effet des antidépresseurs dans le traitement de la dépression. Par conséquent, il nous est seulement possible d'avancer que dans cette étude, nous n'avons pas retrouvé de réduction statistiquement significative des symptômes anxio-dépressifs. Il est possible qu'avec une puissance supérieure les conclusions aient été différentes. Outre une puissance insuffisante pour détecter une différence, nous pouvons faire une autre hypothèse: il est possible que la duloxétine ne soit pas efficace sur des symptômes anxio-dépressifs frustes qui ne s'inscrivent pas dans un diagnostic formel de trouble de l'humeur ou de trouble anxieux. En regard de ces résultats, il semble cependant que l'effet positif de la duloxétine sur le TDAH retrouvé dans cette étude ne soit pas attribuable à un effet indirect de cette médication sur des symptômes anxieux et dépressifs."

De façon très similaire à la duloxétine, l'atomoxétine qui est indiquée dans le traitement du TDAH peut être d'un certain bénéfice dans le traitement de symptômes dépressifs[131] et a été démontrée efficace dans le traitement de troubles anxieux en comorbidité avec le TDAH dans la population pédiatrique[132]. Dans une étude portant sur l'indication du TDAH chez l'adulte[88], le *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) et le *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) ont été utilisés afin de vérifier l'impact de l'atomoxétine sur les symptômes anxio-dépressifs. Les résultats sur ces échelles pour cette étude sont comparables aux nôtres puisqu'aucune différence n'a été mesurée.

Si l'efficacité de la duloxétine dans le traitement du TDAH chez l'adulte était répliquée dans d'autres essais cliniques, il serait intéressant dans un deuxième temps de vérifier si elle est efficace pour les troubles anxieux et dépressifs en comorbidité avec le TDAH adulte.

6.3. Tolérabilité de la duloxétine

Le nombre de sujets en traitement avec la duloxétine ayant eu des effets secondaires suffisamment importants pour cesser la prise de médication fut une surprise pour les investigateurs. En effet, l'expérience clinique acquise jusqu'alors avec la prescription de duloxétine chez les adultes atteints d'un trouble dépressif majeur ne donnait pas l'impression qu'un tel scénario allait se produire. Le choix de s'arrêter à une dose unique de 60 mg par jour était basé sur cette expérience, sur la monographie du produit qui la mentionne comme dose initiale ainsi que sur un profil d'effets adverses somme tout favorable chez les patients souffrant de dépression. Cependant, lors de la préparation du protocole de recherche en 2009, la molécule était mise sur le marché au Canada depuis seulement 2008. Par ailleurs, les auteurs ont pris connaissance ultérieurement d'une lettre[133] de la compagnie *Eli Lilly Canada* adressée aux professionnels de la santé stipulant qu'une « dose de départ inférieure, soit 30 mg, peut être envisagée chez certains patients pour des raisons de tolérabilité avec comme objectif d'atteindre la dose de 60 mg/jour en 1 à 2 semaines.»

La duloxétine ne semble pas avoir été mal tolérée dans les essais cliniques jusqu'ici publiés chez les adolescents avec TDAH[106-108]. En effet, sur un total de 20 sujets, seulement 3 ont dû cesser leur participation en raison d'effets secondaires. Par contre, pour 2 des 3 essais la dose de traitement était établie à 30 mg par jour et pour la 3e étude, la dose débutait à 30 mg par jour pendant 1 semaine avant d'être augmentée à 60 mg par jour. À noter que c'est dans cette dernière étude que les candidats ont été exclus pendant le suivi en

raison d'effets secondaires. Les effets secondaires rapportés (perte d'appétit, xérostomie, insomnie, céphalées, nausée, somnolence et augmentation de l'anxiété) sont très similaires à ceux rapportés dans notre essai clinique et étaient de la même façon davantage présents en fréquence et en intensité au début du suivi puis s'amenuisaient progressivement. Dans un essai randomisé contrôlé de l'atomoxétine chez les adultes atteints de TDAH publié en 2011[88], les sujets recevant la molécule active pouvaient être soumis à une titration lente (40 mg par jour pendant 1 semaine puis 80 mg par jour) ou plus rapide (40 mg par jour pendant 3 jours puis 80 mg par jour) de la médication. Le nombre de sujets ayant cessé la médication dans les 2 premières semaines de traitement était 5 fois plus élevé ($n = 15$) dans le groupe à titration rapide comparativement au groupe à titration plus lente ($n = 3$). Cette différence était statistiquement significative à $p = 0,013$.

Dans un essai ouvert de la venlafaxine[94], un IRSN au même titre que la duloxétine, dans le traitement du TDAH chez l'adulte, 4 des 16 sujets enrôlés ont dû cesser la médication en raison d'effets secondaires telles la nausée, la sédation et l'agitation et ce dans la première semaine de traitement. Dans un essai ouvert similaire[79], ce sont plutôt 7 sujets sur 18 qui n'ont pas toléré la venlafaxine dont la dose moyenne pour l'étude était de 96 mg par jour pour l'ensemble des sujets.

Dans la perspective de répliquer les résultats obtenus dans notre essai clinique, il nous apparait clair que des modifications devraient être apportées concernant la dose de duloxétine employée. Un protocole multi-étagé pourrait inclure une dose initiale à 30 mg

par jour qui pourrait être ajustée par l'investigateur, à partir de la 2^e semaine de traitement à la dose supérieure de 60 mg. La souplesse d'ajustement de la dose en fonction des effets secondaires et des bénéfices rencontrés pourrait limiter le nombre d'arrêts de suivi lors de l'essai clinique. La possibilité d'augmenter à des doses allant jusqu'à 120 mg par jour pourrait également être d'intérêt afin de vérifier si des bénéfices accrus peuvent en découler dans le traitement des symptômes de TDAH. Un devis expérimental de la sorte devrait par contre bénéficier de l'implication de 2 investigateurs afin de limiter les biais: l'un ferait l'ajustement des doses en s'intéressant aux effets secondaires et aux bénéfices cliniques notés et l'autre, aveugle aux doses et aux effets secondaires, évaluerait l'effet thérapeutique de la médication.

7. Conclusion

L'essai clinique randomisé contrôlé présenté dans cette thèse est la première étude systématique s'intéressant à la duloxétine comme traitement des symptômes du TDAH chez l'adulte. Certaines données préliminaires chez les adolescents sont venues confirmer la pertinence de notre démarche depuis le début de l'essai. Les sujets traités avec la duloxétine ont démontré des améliorations cliniques au CGI-I supérieures aux sujets du groupe placebo tout au long du suivi. À la semaine 6 de traitement, le groupe sous duloxétine avait une sévérité clinique (CGI-S) inférieure à celle observée pour le groupe contrôle. Au CAARS:Inv:SV, la sphère inattentive est la seule mesure qui tend à s'améliorer dans le

groupe traitement ($p = 0,068$). Par contre, au CAARS:S:L, le groupe sous duloxétine a démontré une amélioration symptomatique statistiquement significative aux sous-échelles suivantes: *Inattention/Memory Problems*, *Hyperactivity/Restlessness*, *Impulsivity/Emotional Lability*, *DSM-IV Inattentive Symptoms* et *DSM-IV ADHD Symptoms Total*. La duloxétine n'a par contre eu aucun effet sur la symptomatologie anxio-dépressive telle que mesurée par le HARS et le HDRS-17. Les principales limites de notre essai clinique consistent en une puissance statistique sous-optimale et un profil de tolérabilité de la duloxétine ayant causé l'arrêt du suivi de plusieurs sujets pendant l'étude. Ces données nous semblent par contre très prometteuses et devront être répliquées dans un autre essai clinique. Le protocole devrait inclure certaines modifications et favoriser l'instauration de la duloxétine à une dose de 30 mg par jour qui pourrait ensuite être majorée à 60 mg dès la 2^e ou 3^e semaine de traitement, selon tolérance.

Les retombées concrètes à moyen terme de tels résultats seraient l'ajout d'une molécule non stimulante comme traitement du TDAH chez l'adulte. Il serait également intéressant de voir si cette molécule s'avère efficace dans le traitement du trouble dépressif majeur ou du trouble d'anxiété généralisée présent en comorbidité avec le TDAH.

8. Bibliographie

1. Tourjman, S. and M. Bilodeau, *Improvement with duloxetine in an adult ADHD patient*. *Journal of attention disorders*, 2009. 13(1): p. 95-96.
2. Palmer, E.D. and S. Finger, *An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and 'Mental Restlessness' (1798)*. *Child and Adolescent Mental Health*, 2001. 6(2): p. 66-73.
3. Bland, J., *About Gender: Testosterone and Aggression*. *Childhood.*, 2002.
4. APA, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (2nd ed.)*1968, Washington, DC: American Psychiatric Association.
5. APA, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (3rd ed.)*1980, Washington, DC: American Psychiatric Association.
6. APA, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders—Revised, (3rd ed.)*1987, Washington, DC: American Psychiatric Association.
7. Wood, D.R., et al., *Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report*. *Archives of general psychiatry*, 1976. 33(12): p. 1453-60.
8. Riccio, C.A., et al., *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: manifestation in adulthood*. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2005. 20(2): p. 249-69.
9. APA, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV. 4th edition, 4th text rev.*2000, Washington, DC: American Psychiatric Association.
10. Wender, P.H., L.E. Wolf, and J. Wasserstein, *Adults with ADHD. An overview*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001. 931: p. 1-16.
11. Barkley, R.A., et al., *The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study*. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1990. 29(4): p. 546-57.
12. Davidson, M.A., *Literature Review: ADHD in Adults: A Review of the Literature* *Journal of Attention Disorders*, 2008. 11(6): p. 628-641.

13. Wender, P.H., *Attention-deficit hyperactivity disorder in adults* 1995, New York: Oxford University Press.
14. APA, *A 10 Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Proposed Revision*, in *DSM-5 Development*, 2010.
15. Goodman, D.W., *The Consequences of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults*. *Journal of Psychiatric Practice*, 2007. 13(5): p. 318-327.
16. Wilens, T.E., *ADHD: prevalence, diagnosis, and issues of comorbidity*. *CNS spectrums*, 2007. 12(4 Suppl 6): p. 1-5.
17. Wilens, T.E. and W. Dodson, *A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood*. *The Journal of clinical psychiatry*, 2004. 65(10): p. 1301-13.
18. de Graaf, R., 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*. *Occupational and environmental medicine*, 2008. 65(12): p. 835-842.
19. Kessler, R., et al., *The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work performance in a nationally representative sample of workers*. *Journal of occupational and environmental medicine*, 2005. 47(6): p. 565-572.
20. Faraone, S.V. and J. Biederman, in *16th Annual US Psychiatric & Mental Health Congress* 2003.
21. Chronis Tusciano, A., et al., *Associations between maternal attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and parenting*. *Journal of abnormal child psychology*, 2008. 36(8): p. 1237-1250.
22. Barkley, R.A., K.R. Murphy, and D. Kwasnik, *Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder*. *Pediatrics*, 1996. 98(6): p. 1089-1095.
23. Polanczyk, G. and L. Rohde, *Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan*. *Current opinion in psychiatry*, 2007. 20(4): p. 386-392.
24. Scahill, L. and M. Schwab Stone, *Epidemiology of ADHD in school-age children*. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 2000. 9(3): p. 541-55, vii.
25. Biederman, J., E. Mick, and S.V. Faraone, *Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type*. *The American journal of psychiatry*, 2000. 157(5): p. 816-818.

26. Biederman, J., et al., *Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study*. *Psychological medicine*, 2006. 36(2): p. 167-179.
27. Kessler, R.C., et al., *The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication*. *The American journal of psychiatry*, 2006. 163(4): p. 716-23.
28. R.B. Millstein, T.E.W., J. Biederman, T.J. Spencer, *Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD*. *Journal of Attention Disorders*, 1997. 2(3): p. 159-166.
29. McGough, J.J., et al., *Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families*. *The American journal of psychiatry*, 2005. 162(9): p. 1621-7.
30. Spencer, T.J., J. Biederman, and E.E. Mick, *Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology*. *Ambulatory pediatrics*, 2007. 7(1 Suppl): p. 73-81.
31. Biederman, J., et al., *Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder*. *The American journal of psychiatry*, 1993. 150(12): p. 1792-8.
32. Rohde, P., et al., *Predicting time to recovery among depressed adolescents treated in two psychosocial group interventions*. *Journal of consulting and clinical psychology*, 2006. 74(1): p. 80-88.
33. Swanson, J., et al., *Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder*. *Current Opinion in Neurobiology*, 1998. 8(2): p. 263-271.
34. Franke, B., et al., *The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review*. *Molecular Psychiatry*, 2011.
35. Castellanos, F.X., et al., *Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder*. *Archives of general psychiatry*, 1996. 53(7): p. 607-616.
36. Milberger, S., et al., *Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction*. *Biological Psychiatry*, 1997. 41(1): p. 65-75.
37. Biederman, J., et al., *Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder*. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1990. 29(4): p. 526-533.

38. Biederman, J., et al., *High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study*. The American journal of psychiatry, 1995. 152(3): p. 431-435.
39. Faraone, S.V., *Genetics of childhood disorders: XX. ADHD, Part 4: is ADHD genetically heterogeneous?* Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2000. 39(11): p. 1455-1457.
40. Silventoinen, K., et al., *Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries*. Twin research, 2003. 6(5): p. 399-408.
41. Biederman, J. and S.V. Faraone, *Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Journal of attention disorders, 2002. 6 Suppl 1: p. S7-16.
42. Lorenzo Sanz, G. and A. Snchez-Herranz, *[Involvement of vesicular monoamine transporter in attention deficit hyperactivity disorder]*. Revista de neurología, 2011. 52 Suppl 1: p. S103-S108.
43. Brophy, K., et al., *Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population*. Molecular Psychiatry, 2002. 7(8): p. 913-917.
44. Hauser, P., et al., *Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone*. The New England journal of medicine, 1993. 328(14): p. 997-1001.
45. Seidman, L., E. Valera, and N. Makris, *Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological Psychiatry, 2005. 57(11): p. 1263-1272.
46. Seidman, L., et al., *Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging*. Biological Psychiatry, 2006. 60(10): p. 1071-1080.
47. Semrud Clikeman, M., et al., *Volumetric MRI differences in treatment-naïve vs chronically treated children with ADHD*. Neurology, 2006. 67(6): p. 1023-1027.
48. Shaw, P., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007. 104(49): p. 19649-19654.
49. Purper Ouakil, D., et al., *Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder*. Pediatric research, 2011. 69(5): p. 69R-76R.
50. Dickstein, S., et al., *The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis*. Journal of child psychology and psychiatry and allied disciplines, 2006. 47(10): p. 1051-1062.

51. Bush, G., *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Attention Networks*. Neuropsychopharmacology, 2009. 35(1): p. 278-300.
52. Sagvolden, T., et al., *A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes*. Behavioral and brain sciences, 2005. 28(3): p. 397-419.
53. Easton, N., et al., *Guanfacine produces differential effects in frontal cortex compared with striatum: assessed by phMRI BOLD contrast*. Psychopharmacology, 2006. 189(3): p. 369-385.
54. Boonstra, A.M.A.M., et al., *Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review*. Psychological medicine, 2005. 35(8): p. 1097-108.
55. Schoechlin, C. and R.R. Engel, *Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data*. Archives of Clinical Neuropsychology, 2005. 20(6): p. 727-44.
56. Woods, S.P., D.W. Lovejoy, and J.J.D. Ball, *Neuropsychological characteristics of adults with ADHD: a comprehensive review of initial studies*. The clinical neuropsychologist, 2002. 16(1): p. 12-34.
57. Willcutt, E.G., et al., *Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review*. Biological Psychiatry, 2005. 57(11): p. 1336-46.
58. Langley, K., et al., *Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review*. Minerva pediatrica, 2005. 57(6): p. 359-371.
59. Mick, E., et al., *Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2002. 41(4): p. 378-385.
60. Accornero, V., et al., *Impact of prenatal cocaine exposure on attention and response inhibition as assessed by continuous performance tests*. Journal of developmental and behavioral pediatrics, 2007. 28(3): p. 195-205.
61. Vermiglio, F., et al., *Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2004. 89(12): p. 6054-6060.
62. Jacobson, J. and S. Jacobson, *Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age*. The journal of pediatrics, 2003. 143(6): p. 780-788.
63. Hultman, C., et al., *Birth weight and attention-deficit/hyperactivity symptoms in childhood and early adolescence: a prospective Swedish twin study*. Journal of

- the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2007. 46(3): p. 370-377.
64. Cheng, S., et al., *Early television exposure and children's behavioral and social outcomes at age 30 months*. Journal of epidemiology, 2010. 20 Suppl 2: p. S482-S489.
 65. Christakis, D., et al., *Early television exposure and subsequent attentional problems in children*. Pediatrics, 2004. 113(4): p. 708-713.
 66. Froehlich, T., et al., *Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder*. Current psychiatry reports, 2011. 13(5): p. 333-344.
 67. Kreppner, J.M., T.G. O'Connor, and M. Rutter, *Can inattention/overactivity be an institutional deprivation syndrome?* Journal of abnormal child psychology, 2001. 29(6): p. 513-528.
 68. Briggs Gowan, M., et al., *Exposure to potentially traumatic events in early childhood: differential links to emergent psychopathology*. Journal of child psychology and psychiatry and allied disciplines, 2010. 51(10): p. 1132-1140.
 69. Spencer, T., et al., *Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1996. 35(4): p. 409-32.
 70. Pary, R., et al., *Attention deficit disorder in adults*. Annals of Clinical Psychiatry, 2002. 14(2): p. 105-11.
 71. Wilens, T.E., *Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Journal of clinical psychopharmacology, 2008. 28(3 Suppl 2): p. S46-53.
 72. Barkley, R.A., *A review of stimulant drug research with hyperactive children*. Journal of child psychology and psychiatry and allied disciplines, 1977. 18(2): p. 137-65.
 73. Riggs, P.D., *Clinical approach to treatment of ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1998. 37(3): p. 331-2.
 74. Allen, A.J., et al., *Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders*. Neurology, 2005. 65(12): p. 1941-9.
 75. Bechlibnyk-Butler, K.Z., J.J. Jeffries, and A.S. Virani, *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs* 2007: Hogrefe.

76. Faraone, S., et al., *Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder*. Journal of clinical psychopharmacology, 2004. 24(1): p. 24-29.
77. Castells, X., et al., *Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis*. CNS Drugs, 2011. 25(2): p. 157-169.
78. CADDRA, *Lignes directrices canadiennes sur le TDAH, 3e édition*, 2010: Toronto.
79. Faraone, S. and S. Glatt, *A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes*. The Journal of clinical psychiatry, 2010. 71(6): p. 754-763.
80. Faraone, S., *Understanding the Effect Size of Lisdexamfetamine Dimesylate for Treating ADHD in Children and Adults*. Journal of attention disorders, 2010.
81. Michelson, D., et al., *Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies*. Biological Psychiatry, 2003. 53(2): p. 112-20.
82. Wilens, T.E., et al., *Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study*. Biological Psychiatry, 2005. 57(7): p. 793-801.
83. Fuller, R.W. and D.T. Wong, *Effects of antidepressants on uptake and receptor systems in the brain*. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 1985. 9(5-6): p. 485-490.
84. Spencer, T., et al., *Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder*. The American journal of psychiatry, 1998. 155(5): p. 693-695.
85. Michelson, D., et al., *Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies*. Biological Psychiatry, 2003. 53(2): p. 112-120.
86. Wilens, T., et al., *Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders*. Drug and alcohol dependence, 2008. 96(1-2): p. 145-154.
87. Adler, L., et al., *Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with ADHD: final report of a 4-year study*. Journal of attention disorders, 2008. 12(3): p. 248-253.
88. Young, J., et al., *Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Clinical neuropharmacology, 2011. 34(2): p. 51-60.

89. Wilens, T.E., et al., *Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study*. *Biological Psychiatry*, 2005. 57(7): p. 793-801.
90. Wender, P.H. and F.W. Reimherr, *Bupropion treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults*. *The American journal of psychiatry*, 1990. 147(8): p. 1018-1020.
91. Wilens, T.E., et al., *A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults*. *The American journal of psychiatry*, 2001. 158(2): p. 282-288.
92. Biederman, J., et al., *A Double-Blind Placebo Controlled Study of Desipramine in the Treatment of ADD: I. Efficacy*. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1989. 28(5): p. 777-784.
93. Wilens, T.E., et al., *Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder*. *The American journal of psychiatry*, 1996. 153(9): p. 1147-53.
94. Adler, L.A., et al., *Open-label trial of venlafaxine in adults with attention deficit disorder*. *Psychopharmacology bulletin*, 1995. 31(4): p. 785-788.
95. Hedges, D., et al., *An open trial of venlafaxine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder*. *Psychopharmacology bulletin*, 1995. 31(4): p. 779-783.
96. Findling, R.L., et al., *Venlafaxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial*. *The Journal of clinical psychiatry*, 1996. 57(5): p. 184-189.
97. Upadhyaya, H.P., et al., *Venlafaxine treatment of patients with comorbid alcohol/cocaine abuse and attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study*. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2001. 21(1): p. 116-118.
98. Taylor, F.B. and J. Russo, *Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2001. 21(2): p. 223-228.
99. Schmidt, D. and C. Elger, *What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs?* *Epilepsy & behavior*, 2004. 5(5): p. 627-635.
100. Davids, E., et al., *A pilot clinical trial of oxcarbazepine in adults with attention-deficit hyperactivity disorder*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2006. 30(6): p. 1033-1038.

101. Karpa, K.D., J.E. Cavanaugh, and J.M. Lakoski, *Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator*. CNS drug reviews, 2002. 8(4): p. 361-76.
102. Bymaster, F.P., et al., *Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors*. Neuropsychopharmacology, 2001. 25(6): p. 871-80.
103. Karpa, K.D., J.E. Cavanaugh, and J.M. Lakoski, *Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator*. CNS drug reviews, 2002. 8(4): p. 361-76.
104. Eli Lilly Canada, *Monographie de CYMBALTA*, 2007: Toronto. p. 50.
105. Gupta, S., N. Nihalani, and P. Masand, *Duloxetine: Review of Its Pharmacology, and Therapeutic Use in Depression and Other Psychiatric Disorders*. Annals of Clinical Psychiatry, 2007. 19(2): p. 125 - 132.
106. Niederhofer, H., *First preliminary results of a single case report: duloxetine might improve some symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder*. European psychiatry, 2010. 25(4): p. 214-215.
107. Niederhofer, H., *Duloxetine may improve some symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry, 2010. 12(2).
108. Mahmoudi-Gharaei, J., et al., *Duloxetine in the treatment of adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: an open-label study*. Human psychopharmacology, 2011.
109. Mancini, M., et al., *Use of duloxetine in patients with an anxiety disorder, or with comorbid anxiety and major depressive disorder: a review of the literature*. Expert opinion on pharmacotherapy, 2010. 11(7): p. 1167-1181.
110. Shelton, R., et al., *Evidence for the efficacy of duloxetine in treating mild, moderate, and severe depression*. International clinical psychopharmacology, 2007. 22(6): p. 348-355.
111. Conners, C.K., D. Erhardt, and E. Sparrow, *Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS)*, 1999, Multi-Health Systems Inc.: North Tonawanda.
112. NIMH, *CGI (Clinical Global Impression) Scale*. Psychopharmacol Bull 1985. 21: p. 839-844.
113. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry, 1960. 23: p. 56-62.

114. Hamilton, M., *The assessment of anxiety states by rating*. *British Journal of Medical Psychology*, 1959. 32(1): p. 50-5.
115. Wechsler, D., *Manual for the WASI*, in *Psychological Corporation* 1999: San Antonio, TX.
116. Kessler, R., et al., *Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members*. *International journal of methods in psychiatric research*, 2007. 16(2): p. 52-65.
117. Adler, L.A., et al., *The reliability and validity of self- and investigator ratings of ADHD in adults*. *Journal of attention disorders*, 2008. 11(6): p. 711-9.
118. Posner, K., et al., *The columbia-suicide severity rating scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults*. *The American journal of psychiatry*, 2011. 168(12): p. 1266-1277.
119. Seixas, M., M. Weiss, and U. Miller, *Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder*. *Journal of psychopharmacology*, 2011.
120. Mszros, A., et al., *Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis*. *International journal of neuropsychopharmacology*, 2009. 12(8): p. 1137-1147.
121. Santosh, P.J., S. Sattar, and M. Canagaratnam, *Efficacy and Tolerability of Pharmacotherapies for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*. *CNS Drugs*, 2011. 25(9): p. 737-763 10.2165/11593070-000000000-00000.
122. Mohammadi, M. and S. Akhondzadeh, *Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder: nonstimulant medication approaches*. *Expert review of neurotherapeutics*, 2007. 7(2): p. 195-201.
123. Maidment, I., *The use of antidepressants to treat attention deficit hyperactivity disorder in adults*. *Journal of psychopharmacology*, 2003. 17(3): p. 332-336.
124. Findling, R.L., et al., *Venlafaxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial*. *The Journal of clinical psychiatry*, 1996. 57(5): p. 184-9.
125. Sheehan, D.V., et al., *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10*. *The Journal of clinical psychiatry*, 1998. 59 Suppl 20: p. 22-33.
126. Kessler, R.C., et al., *Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan*

- members. International journal of methods in psychiatric research, 2007. 16(2): p. 52-65.*
127. Brunton, S., et al., *Profile of adverse events with duloxetine treatment: a pooled analysis of placebo-controlled studies. Drug safety, 2010. 33(5): p. 393-407.*
 128. Bitter, I., D. Filipovits, and P. Czobor, *Adverse reactions to duloxetine in depression. Expert Opinion on Drug Safety, 2011. 10(6): p. 839-850.*
 129. Gao, K., et al., *Number needed to treat to harm for discontinuation due to adverse events in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder with atypical antipsychotics. The Journal of clinical psychiatry, 2011. 72(8): p. 1063-1071.*
 130. Dupaul, G.J., *The ADHD Rating Scale: Normative Data, Reliability, and Validity, 1990, University of Massachusetts Medical School: Worcester.*
 131. Blier, P., *Psychopharmacology for the clinician. Treating depression with selective norepinephrine reuptake inhibitors. J Psychiatry Neurosci., 2006. 31(4): p. 288.*
 132. Geller, D., et al., *Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2007. 46(9): p. 1119-1127.*
 133. Eli Lilly Canada, *Cymbalta, renseignements importants sur l'innocuité, 2008.*