



Thèse

2010

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Comparaison des différentes formes de méthylphénidate dans le trouble  
hyperactivité avec déficit d'attention

---

Indermaur, Sabine

**How to cite**

INDERMAUR, Sabine. Comparaison des différentes formes de méthylphénidate dans le trouble hyperactivité avec déficit d'attention. Doctoral Thesis, 2010. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:13115

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:13115>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:13115](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:13115)



*Section de médecine Clinique*

Département de Pédiatrie  
Service de Neuropédiatrie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Maurice Beghetti

---

## **" Comparaison des différentes formes de méthylphénidate dans le trouble hyperactivité avec déficit d'attention "**

Thèse  
présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par

**Sabine INDERMAUR**  
de

Rheineck (SG)

Thèse n° 10632

Genève  
2010

## REMERCIEMENTS

Au **Docteur Charles-Antoine Haenggeli** qui m'a proposé ce travail de thèse et supervisée jusqu'à sa retraite en décembre 2007

A la **Doctoresse Caroline Menache Starobinski** qui a repris la supervision de ma thèse en janvier 2008, suite au départ à la retraite du Docteur Charles-Antoine Haenggeli, et encouragée dans la rédaction de cette thèse

Au **Professeur Maurice Beghetti**

A la **Doctoresse Cécile Salathé** qui a participé à la récolte d'une partie des données de ce travail

A la **Doctoresse Albane Maggio** pour la partie statistique

A **Marc-Henri** qui m'a soutenu et motivée tout au long de ces longs mois de travail

A ma famille et à mes amis pour leurs encouragements ....

Et, bien sûr, aux patients et à leur famille, qui ont accepté de participer à cette étude

## TABLE DES MATIERES

RESUME DU TRAVAIL DE THESE	.....	PAGE 5
INTRODUCTION EN FRANÇAIS	.....	PAGE 9
- Aspects épidémiologiques	.....	PAGE 9
- Aspects cliniques	.....	PAGE 9
- Aspects diagnostiques	.....	PAGE 10
- Aspects étiologiques	.....	PAGE 10
- Aspects thérapeutiques généraux	.....	PAGE 11
- Traitement médicamenteux	.....	PAGE 11
- Hypothèse de l'étude	.....	PAGE 13
- Buts de l'étude	.....	PAGE 14
QUESTIONNAIRES (en français)	.....	PAGE 15
ABBREVIATIONS	.....	PAGE 19
INTRODUCTION	.....	PAGE 20
MATERIALS AND METHODS	.....	PAGE 22
RESULTS	.....	PAGE 23
- Population	.....	PAGE 23
- Efficiency	.....	PAGE 23
- Side Effects	.....	PAGE 23
- Length of Action	.....	PAGE 23
- Overall satisfaction	.....	PAGE 24
DISCUSSION	.....	PAGE 25
CONCLUSION	.....	PAGE 27
REFERENCES	.....	PAGE 28
QUESTIONNAIRES (en anglais)	.....	PAGE 34

TABLES ..... PAGE 38

FIGURES ..... PAGE 40

## RESUME DE LA THESE

Le TDAH, Trouble Déficit d'Attention avec/sans Hyperactivité est un syndrome fréquent puisqu'il touche 5-7% des enfants d'âge scolaire avec une prédominance garçons : filles de 3 :1.

La classification du DSM-IV [1] définit trois sous-types selon les symptômes prédominants:

- à prédominance hyperactive
- à prédominance inattentive
- de type combiné (hyperactif et inattentif)

L'étiologie exacte du syndrome n'est, à ce jour, pas clairement établie, mais diverses techniques d'imagerie cérébrale ont mis en évidence des modifications de volume ou de fonction dans les réseaux fronto-striataux, lesquels sont impliqués dans le maintien de l'attention et de la vigilance et utilisent des voies dopaminergiques et noradrénergiques [2].

Cliniquement, les enfants avec TDAH présentent des difficultés d'attention, et/ou une hyperactivité et une impulsivité marquée tant dans le milieu scolaire, que dans le milieu familial ou lors des activités parascolaires. Le traitement des symptômes est pharmacologique dans la plupart des cas, associé ou non à une prise en charge pédopsychiatrique de type cognitivo-comportementale. La symptomatologie doit être manifeste dans plusieurs situations. Evaluer un enfant présentant une suspicion de TDAH nécessite de prendre en compte le point de vue de plusieurs intervenants, à savoir les parents, les enseignants, ainsi que les personnes impliquées dans les activités parascolaires. Cette évaluation est souvent effectuée grâce à des questionnaires. Une fois le diagnostic posé, les rapports écrits par les parents ou enseignants sont un excellent moyen de suivre l'évolution du TDAH et les effets d'une éventuelle médication [3].

Plusieurs traitements médicamenteux ont été proposés: psychostimulants (méthylphénidate et dextroamphétamine), atomoxétine, antidépresseurs tricycliques, clonidine. Les psychostimulants [4,5] tels que le méthylphénidate (instant release, IR) représentent actuellement la base du traitement. En raison d'une courte durée d'action et d'un effet rebond du méthylphénidate, diverses formes de méthylphénidate « retard » (à libération prolongée) ont été produites et commercialisées, d'abord aux USA, puis en Suisse.

A l'heure actuelle, quatre formes de méthylphénidate retard sont disponibles en Suisse : Ritaline SR® (sustained release, SR), Concerta® (extended release, ER), Medikinet Retard®, et Ritaline LA®. Ces diverses formes galéniques présentent chacune des avantages et des inconvénients, notamment

différentes cinétiques, durées d'action et une certaine variabilité des effets secondaires dans leur intensité. La durée d'action moyenne de la Ritaline est, selon la littérature, de 2-4 heures alors que, dans notre étude, la durée d'action moyenne de la Ritaline SR® est de 7.7 +/- 2.6 heures et celle du Concerta® de 9.6 +/- 3.4 heures.

Dans la littérature, la plupart des auteurs s'accordent à dire que l'efficacité des différentes formes galéniques de méthylphénidate est similaire [4,6,7,8,9,10,11,12,13]. Toutefois, quelques études nuancent ces propos en pointant la variabilité de l'efficacité des diverses formes galéniques au cours de la journée en fonction de leurs propriétés pharmacocinétiques différentes [5,14,15]. L'une ou l'autre formule galénique pourrait ainsi mieux convenir à un enfant en fonction de son emploi du temps. Le profil des effets secondaires est, lui aussi, similaire pour les diverses formes de méthylphénidate, mais l'intensité des effets secondaires peut varier d'une formule galénique à l'autre [6,7,8,9,12,14].

Sur la base de notre expérience clinique en neuropédiatrie à l'Hôpital des Enfants à Genève, nous avons le sentiment que l'efficacité des diverses formes de méthylphénidate chez nos patients genevois était différente.

L'hypothèse de notre étude était donc que la comparaison des deux formes galéniques de méthylphénidate à durée prolongée (ER et SR) à la forme à libération immédiate (IR) révélerait chez nos patients des différences dans l'efficacité, la durée d'action, les effets secondaires et la satisfaction globale.

## **BUT DE L'ETUDE**

Le but de cette étude était de comparer l'efficacité, la durée d'action, les effets secondaires et la satisfaction globale de deux formes retard de méthylphénidate, soit la Ritaline SR® et le Concerta® dans la population genevoise traitée pour un TDAH, et de corrélérer ces résultats à ceux de la littérature. Au moment où cette étude a été effectuée, la Ritaline LA® et le Medikinet® n'étaient pas disponibles, raison pour laquelle ces médicaments n'ont pas été inclus dans notre étude.

## **METHODES**

Les patients ont été recrutés parmi les enfants suivis à la consultation de neuropédiatrie de l'Hôpital des Enfants à Genève et chez lesquels le diagnostic de TDAH avait été posé par une évaluation

clinique, un entretien semi-structuré avec les parents et, au besoin, des tests neuropsychologiques standardisés évaluant l'attention.

Chez 50% d'entre eux, le traitement débuté par Ritaline® a été remplacé par de la Ritaline SR® alors que chez l'autre moitié de ces patients le traitement a été remplacé par du Concerta®.

Un questionnaire concernant l'efficacité, la durée d'action, les effets secondaires et la satisfaction globale a été adressé à chaque famille afin d'évaluer le traitement par Ritaline SR® ou Concerta®.

## RESULTATS

Un total de 240 patients présentant un TDAH et suivis à la consultation de neuropédiatrie à l'Hôpital des Enfants à Genève ont été enrôlés dans notre étude. La moitié d'entre eux était sous traitement de Ritaline SR® et l'autre moitié sous traitement de Concerta®.

L'âge moyen des patients sous Ritaline SR® était de 12.7 +/-2.9 ans, et sous Concerta® de 12.2 +/-2.7 ans [table 1]. Le questionnaire a été correctement rempli par 177 familles sur 240 (72 pour la Ritaline SR® et 105 pour le Concerta®).

L'efficacité des deux formes retard a été jugée significativement supérieure à celle de la Ritaline®, en particulier sur les symptômes d'inattention. Concernant les symptômes d'hyperactivité, seul le Concerta® est significativement meilleur que la Ritaline®, alors que la Ritaline SR® tend à l'être, mais les résultats sont non-significatifs. Pour les symptômes d'impulsivité, les résultats de la Ritaline SR® semblent être meilleurs alors que le Concerta® semble moins efficace; toutefois ces résultats sont non-significatifs.

Une comparaison purement statistique entre la Ritaline SR® et le Concerta® est significativement en faveur de ce dernier ( $p=0.05$ ) [table 2].

Les patients se sont montrés globalement plus satisfaits du Concerta® (76% des patients) que de la Ritaline SR® (65%), en particulier en raison de la plus longue durée d'action. Ces résultats n'étaient cependant pas significatifs. Un nombre non négligeable de patients a complété son traitement de Ritaline SR® par une dose de Ritaline® en fin de journée. La moitié des patients sous Ritaline SR® ont, par ailleurs, décidé de changer de traitement en faveur du Concerta® ou de la Ritaline® à l'issue de l'étude.



Les effets secondaires de la Ritaline®, de la Ritaline SR® et du Concerta® étaient comparables dans leur profil, mais pas dans leur intensité. Comparé à la Ritaline®, la Ritaline SR® provoque significativement moins d'effet rebond à 12h et de douleurs abdominales. Le Concerta®, quant à lui, provoque significativement moins d'effet rebond le soir. Les céphalées et les difficultés d'endormissement sont plus importantes avec les formes retard.

Alors que la durée d'action moyenne de la Ritaline® est, selon la littérature, de 2-4 heures, notre étude montre une durée d'action moyenne de la Ritaline SR® de 7.7 +/- 2.6 heures et du Concerta® de 9.6 +/- 3.4 heures. Seul le Concerta® couvre donc une journée complète d'école, y compris le moment des devoirs scolaires au retour de l'école.

## **CONCLUSIONS**

Notre étude démontre une efficacité des formes retard de méthylphénidate (Ritaline SR® et Concerta®) légèrement meilleure que celle de la Ritaline®, en particulier sur les symptômes d'inattention et d'hyperactivité. Le Concerta® est plus intéressant que la Ritaline SR® en ce qui concerne les symptômes d'hyperactivité.

Concernant les effets secondaires, notre étude retrouve le même profil que dans la littérature. Du point de vue de l'intensité des effets secondaires, on note surtout un avantage des formes retard de méthylphénidate sur la Ritaline® en ce qui concerne l'effet rebond, même s'il est légèrement différents pour la Ritaline SR® ou le Concerta®.

La durée d'action est nettement prolongée pour le Concerta® qui couvre une journée complète, y compris le moment des devoirs, permettant une prise médicamenteuse unique en début de journée et contribuant de ce fait à la meilleure satisfaction globale sous ce traitement. La Ritaline SR®, malgré une durée d'action plus longue que la Ritaline®, n'agit pas suffisamment longtemps par rapport à l'emploi du temps de nos écoliers.

## INTRODUCTION

Le but de notre étude est de comparer l'efficacité, la durée d'action, les effets secondaires et la satisfaction globale des différentes formes galéniques de méthylphénidate disponibles sur le marché en Suisse dans le traitement du TDAH.

Dans cette introduction, nous aborderons l'épidémiologie, la présentation clinique, les moyens diagnostiques, les méthodes d'évaluation de l'efficacité du traitement ainsi que les différents effets secondaires du TDAH, décrits dans la littérature.

### Aspects épidémiologiques

Le TDAH est un trouble neuropsychiatrique fréquent qui touche 4-12% des enfants en âge scolaire [16] avec une nette prédominance chez les garçons (garçons:filles 3:1) [16,17]. Le diagnostic et le traitement sont particulièrement importants, car le TDAH influencera grandement les résultats scolaires, les relations familiales et/ou avec les pairs et, plus tard, les compétences sociales et professionnelles de l'adulte, soit la qualité de vie du patient [18].

### Aspects cliniques

Le diagnostic de TDAH est basé sur des critères décrits dans la classification DSM-IV [1]. Ces critères comprennent des symptômes d'inattention et/ou d'hyperactivité – impulsivité présents avant l'âge de 7 ans et pour une durée d'au moins 6 mois entraînant une gêne du fonctionnement social et scolaire ou professionnelle.

Certains enfants présentent uniquement des symptômes d'inattention (sous-type à prédominance inattentive), d'autres uniquement des symptômes d'hyperactivité - impulsivité (sous-type à prédominance hyperactive - impulsive), mais la plupart présentent, à la fois, des symptômes d'inattention et d'hyperactivité - impulsivité (sous-type combiné) [1,19].

L'enfant inattentif est décrit comme ayant de la peine à rester concentré, faisant de nombreuses erreurs d'étourderie, semblant souvent ne pas écouter, organisant mal son travail / ses activités, oubliant fréquemment ses affaires et se laissant très facilement distraire par les stimuli extérieurs.

L'enfant hyperactif est décrit comme se tortillant souvent sur sa chaise, se levant fréquemment en classe sans autorisation, courant et grim pant partout et parlant énormément.

L'enfant impulsif est décrit comme interrompant souvent les autres dans une conversation, ayant du mal à attendre son tour, répondant aux questions avant la fin de l'énoncé et ayant tendance à se mettre involontairement en danger.

Toutes ces difficultés ont souvent des conséquences négatives sur les résultats scolaires ou professionnels et sur le fonctionnement social ou familial. Elles entraînent une perte de l'estime de soi, laquelle peut à son tour aggraver les symptômes du TDAH voire conduire à des symptômes dépressifs [18].

De nombreuses comorbidités ont pu être identifiées, en particulier des pathologies psychiatriques telles les troubles anxieux, les troubles de l'humeur, les troubles des conduites, et le trouble oppositionnel - défiant [20].

Bien souvent, le TDAH augmente également le risque d'accidents, particulièrement en raison de l'impulsivité [21].

### **Aspects diagnostiques**

Le diagnostic est posé sur des critères cliniques, répertoriés dans le DSM-IV. Il n'existe pas d'examen biologique, électrophysiologique ou radiologique pour le prouver. On peut s'aider de questionnaires validés, tels que le questionnaire de Connors ou de tests neuropsychologiques, permettant de confirmer des difficultés d'attention, ou une impulsivité, d'exclure d'autres pathologies tel le retard mental léger et de diagnostiquer une éventuelle comorbidité (troubles des apprentissages essentiellement) [20,22,23], mais leur usage n'est pas requis pour le diagnostic.

### **Aspects étiologiques**

L'étiologie exacte du TDAH n'est pas encore connue. Cependant différentes études d'imagerie ont permis de mettre en évidence un dysfonctionnement au niveau des lobes préfrontaux, des lobes frontaux, du pallidum et des noyaux caudés, surtout en IRM fonctionnelle et en volumétrie cérébrale [2].

Ces régions étant riches en circuits dopaminergiques et noradrénergiques, un dysfonctionnement neurobiologique impliquant ces neurotransmetteurs a été suspecté. Cette hypothèse est renforcée par la réponse favorable aux traitements psychostimulants.

Une composante héréditaire du TDAH a été démontrée par des études familiales, notamment par des études de jumeaux. Des études génétiques ont permis d'identifier l'association du TDAH à de nombreux allèles en rapport avec le transporteur ou le récepteur de la dopamine. Il est possible que l'héritabilité du TDAH soit due à plusieurs gènes de faible effet [2].

### **Aspects thérapeutiques généraux**

Le traitement est multidisciplinaire et comprend des approches comportementales [24,25], des ajustements spécifiques en classe et dans le milieu familial, le traitement des comorbidités (logopédie pour la dyslexie, ergothérapie pour la dyspraxie,...) ainsi que les traitements médicamenteux, principalement, les psychostimulants (méthylphénidate et amphétamines), mais également d'autres classes médicamenteuses (atomoxétine, antidépresseurs,  $\alpha$  2-agonistes). Différentes formes galéniques de méthylphénidate [5] sont actuellement disponibles. Au moment de notre étude, en Suisse, seules 2 formes à libération retardée étaient disponibles : la Ritaline SR® et le Concerta®. Le but du traitement est d'améliorer le fonctionnement scolaire, familial et social de l'enfant afin d'éviter un échec scolaire et une exclusion sociale de l'enfant.

Puisqu'il n'existe aucun examen biologique ou radiologique susceptible de poser le diagnostic de TDAH, l'évaluation de l'efficacité du traitement est également clinique par l'appréciation du fonctionnement de l'enfant. Les objectifs de traitement [26] devraient être fixés avant l'introduction du traitement et réévalués régulièrement. Il est important de considérer l'efficacité du traitement dans les divers milieux (école, maison, activités extrascolaires) de l'enfant. Lorsque le traitement instauré est correct, tant l'enfant lui-même, les parents que les enseignants rapportent rapidement une amélioration du fonctionnement scolaire et social de l'enfant.

### **Traitement médicamenteux**

La pierre angulaire du traitement médicamenteux du TDAH est le méthylphénidate [4,5] qui est le seul psychostimulant actuellement disponible en Suisse. L'atomoxétine -Strattera®- [27,28], disponible depuis 2009, n'est pas un psychostimulant, et est encore peu utilisé dans notre pays. Les autres psychostimulants (les sels d'amphétamines -Adderall®- [29,30,31] et la dextroamphétamine -

Dexedrine®- [6,32]), disponibles notamment aux USA, ne sont actuellement pas commercialisés en Suisse.

Plus récemment, certaines autres alternatives médicamenteuses ont été introduites aux USA : le dexaméthylphénidate, le lisdexamphétamine dimésylate, le méthylphénidate transdermique et la guanfacine [33].

Au moment de notre étude, le méthylphénidate était disponible en Suisse sous les formes galéniques suivantes :

- La Ritaline® (IR, Instant Release) qui a une durée d'action de 3-4h ; son effet débute rapidement
- La Ritaline SR® (SR) qui a une durée d'action de 5-8h ; son effet débute environ 1-3 heure après la prise
- Le Concerta® (ER, Extenso Release) qui a une durée d'action de 8-12 heures ; son effet débute environ 1 heure après la prise

Grâce aux diverses formes galéniques, le traitement peut être individualisé, chaque enfant bénéficiant de la forme qui lui convient le mieux en fonction de sa symptomatologie, de son emploi du temps, et en particulier de l'éventuelle nécessité d'effectuer des devoirs après les cours. L'enfant et ses parents détermineront, avec le thérapeute, la période temporelle quotidienne à couvrir par une médication. La forme galénique sera aussi modifiée au besoin en fonction de la survenue des effets secondaires. Il ne faut pas négliger l'impact familial d'un TDAH et, il n'est pas rare, que toute la famille retrouve une vie paisible après introduction d'un traitement médicamenteux également durant le week-end, voire tout au long des vacances scolaires.

La prise du médicament à l'heure du déjeuner en milieu scolaire ou extrascolaire, peut parfois poser un véritable problème. La Ritaline® appartenant à la liste des produits stupéfiants, il est parfois difficile de donner la responsabilité de la délivrance du médicament à une tierce personne (enseignant, maître de sport, enfant lui-même). Les formes à longue durée d'action peuvent donc apporter un soulagement évident à la famille. Ceci contribue certainement à la satisfaction globale vis-à-vis de l'une ou l'autre forme galénique.

Sous traitement, la plupart des enfants ont davantage confiance en eux, ont de meilleurs résultats scolaires et de meilleures relations avec les pairs et la famille.

L'expérience a montré qu'il était utile de tester plusieurs formes galéniques [5] et plusieurs dosages [34] avant de conclure à un échec de traitement par méthylphénidate.

Tout traitement médicamenteux engendrant de possibles effets secondaires, le méthylphénidate n'échappe pas à cette règle. Les effets secondaires (diminution de l'appétit, troubles du sommeil, effet rebond, céphalées, douleurs abdominales) [32,35,36] sont relativement fréquents, mais généralement, bénins, peu sévères et diminuent souvent, voire disparaissent avec le temps malgré la poursuite du traitement [32].

Des craintes ont émergé en 2006 au sujet d'éventuels effets secondaires cardiaques du méthylphénidate. Des études récentes ont pu cependant rassurer la communauté médicale sur l'absence d'effet arythmogène de la Ritaline. Les seuls effets notés sont une discrète augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ce qui s'avère sans conséquence clinique. Les patients souffrant de malformations cardiaques peuvent également être traités par méthylphénidate sauf certains cas particuliers pour lesquels des directives ont été publiées [37].

Une préoccupation majeure des parents est l'induction d'une dépendance aux stimulants et, par conséquent, ultérieurement à certaines drogues. Cependant, il a été clairement démontré que, non seulement, le risque de dépendance aux drogues n'était pas augmenté [38,39], mais, au contraire, probablement réduit chez les adolescents présentant un TDAH, en comparaison à des enfants avec TDAH non traité.

Une autre crainte parentale est la diminution de la vitesse de croissance sous psychostimulants, cependant les études à long terme sont très rassurantes. Même si dans certains rares cas, la vitesse de croissance diminue, sous traitement de méthylphénidate, les enfants rattrapent leur courbe de taille initiale à l'arrêt du traitement ou durant les pauses thérapeutiques (vacances, par exemple) et atteignent la taille cible familiale [31,40].

### **Hypothèses de l'étude**

Les données de la littérature révèlent, malgré une durée d'action différente des diverses formes galéniques de méthylphénidate, une efficacité et un profil d'effets secondaires similaires, même si certains auteurs nuancent ces propos en fonction des propriétés pharmacocinétiques des diverses formes galéniques entraînant une variabilité de l'efficacité au cours de la journée et une variabilité dans l'intensité des divers effets secondaires.

Sur la base de notre expérience clinique en neuropédiatrie à l'hôpital des Enfants de Genève, notre hypothèse était que la comparaison des deux formes galéniques de méthylphénidate à durée prolongée à la forme à libération immédiate (IR) révélerait chez nos patients des différences dans l'efficacité, la durée d'action, les effets secondaires et la satisfaction globale.

### **Buts de l'étude**

Le but de cette étude était de comparer l'efficacité, la durée d'action, les effets secondaires et la satisfaction globale des deux formes retard de méthylphénidate, soit la Ritaline SR® et le Concerta®, à la forme à libération immédiate, la Ritaline®, dans la population genevoise traitée pour un TDAH et de corréler ces résultats à ceux de la littérature.

**Questionnaire d'évaluation de la Ritaline SR®**

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Date d'introduction de la Ritaline® (IR) :

Dose de Ritaline®:

Quel est, selon vous, la durée d'action de la Ritaline® ?

Comparé à la Ritaline®, la Ritaline SR® semble :

- Plus ou moins efficace ?
- Sur quels symptômes ?

Les enseignants ont-ils noté un changement de comportement lors du passage de la Ritaline® à la Ritaline SR® ?

Avez-vous noté un changement dans les résultats scolaires de votre enfants après le passage de la Ritaline® à la Ritaline SR® ?

Comparer l'intensité des effets secondaires de la Ritaline SR® par rapport à la Ritaline® :

- Diminution de l'appétit à midi :
- Diminution de l'appétit au souper :
- Troubles du sommeil :
- Effet rebond à midi :
- Effet rebond le soir :
- Céphalées :
- Douleurs abdominales :

Comparé à la Ritaline®, la Ritaline SR® a:

- Plus ou moins d'effet sur attention ?
- Plus ou moins d'effet sur l'hyperactivité ?



- Plus ou moins d'effet sur l'impulsivité ?

Etes-vous satisfait par la Ritaline SR® ?

- Si oui, pourquoi ?

- Si non, pourquoi ?

Que pense votre enfant de la Ritaline SR® ?

Combien de temps votre enfant a-t-il fait l'essai de traitement par Ritaline SR® ?

Quel a été votre choix thérapeutique après cet essai avec Ritaline SR® ?

- Poursuivre la Ritaline SR® à la même dose ?
- Poursuivre la Ritaline SR® à une dose différente ?
- Associer la Ritaline® au traitement par Ritaline SR® ?
- Reprendre la Ritaline® et arrêter la Ritaline SR® ?

**Questionnaire d'évaluation du Concerta®**

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Le Concerta est-il le premier traitement médicamenteux pour TDAH de votre enfant ?

Si non, sous quel traitement était-il précédemment ?

- Ritaline®, dose :
- Ritaline SR®, dose :
- Combinaison Ritaline® + Ritaline SR®, dose :

Date de l'introduction de la Ritaline® :

Date d'introduction du Concerta® (ER) :

Dose de Concerta®:

Jours de traitement par Concerta® ?

- Jours scolaires ?
- Jours scolaires + activités extrascolaires (samedi p.ex) ?
- Tous les jours ?

Heure de la prise du Concerta® :

Difficultés à avaler le Concerta® ?

Après combien de temps, le Concerta® commence-t-il à agir ?

Quel est, selon vous, la durée d'action du Concerta® ?

Comparé à la Ritaline® ou la Ritaline SR®, le Concerta® semble :

- Plus efficace ?
- Moins efficace ?
- Même efficacité ?

Quels sont les différences observées

- par les parents ?
- par l'enfant ?

- par les enseignants ?

Le Concerta® a-t-il apporté un changement par rapport au comportement, aux résultats scolaires ou aux relations avec les pairs/parents/enseignants ?

Si oui, lequel ?

Comparer l'intensité des effets secondaires du Concerta® par rapport à la Ritaline® ou Ritaline SR® :

- Diminution de l'appétit à midi :
- Diminution de l'appétit au souper :
- Troubles du sommeil :
- Effet rebond à midi :
- Effet rebond le soir :
- Céphalées :
- Douleurs abdominales :

Comparé à la Ritaline®, le Concerta® a :

- Plus ou moins d'effet sur attention ?
- Plus ou moins d'effet sur l'hyperactivité ?
- Plus ou moins d'effet sur l'impulsivité ?

Etes-vous satisfait du Concerta® ?

- Si oui, pourquoi ?
- Si non, pourquoi ?

Que pense votre enfant du Concerta® ?

Combien de temps votre enfant a-t-il fait l'essai de traitement Concerta® ?

Quel a été votre choix thérapeutique après cet essai avec Concerta® ?

- Poursuivre le Concerta® à la même dose ?
- Poursuivre le Concerta® à une dose différente ?
- Reprendre la Ritaline® ou Ritaline SR® et arrêter le Concerta® ?
- Arrêter tout traitement médicamenteux ?

Commentaires sur le Concerta® :

**Abbreviations**

ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder

MPH: Methylphenidate

IR: Immediate Release Methylphenidate

SR: Sustained Release Methylphenidate

ER: Extended Release Methylphenidate

LA-MPH: Long Acting Methylphenidate

CD-MPH: Controlled Release Methylphenidate

SE: Side Effects

## INTRODUCTION

Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) is the most common neurological disorder encountered in school-aged children, since it affects 4-12% of them [16] with a boy:girl ratio of 3:1 [17].

The syndrome has first been scientifically described by a British paediatrician, G.F. Still, in the Lancet journal as a « Morbid Defect of Moral Control » in 1902. However a German Physician, Heinrich Hoffman, had already mentioned a hyperactive child in a tale in 1845 (Der Struwwelpeter).

Since then, ADHD has been well defined and the diagnosis is made according to the presence or absence of three groups of symptoms listed in the DSM –IV [1]: attention deficit, hyperactivity and impulsivity. ADHD can be divided into three subtypes according to the predominance of one of the major symptoms: Predominantly Inattentive (ADHD-PI), Predominantly Hyperactive / Impulsive (ADHD-HI) and Combined type (ADHD-C) [1,4].

The severity of ADHD can best be evaluated by its impact on school results and on relations with family and peers. The diagnosis requires simultaneous negative impact at school and at home. Parental reports, once the diagnosis is made, are a very sensitive way of evaluating variations on ADHD symptoms and therefore adequacy of treatment [3].

The cornerstone of the treatment has always been stimulant medication (methylphenidate [MPH] and amphetamines) [4,5], which was first used in 1937 by Charles Bradley. However immediate - release formulations of stimulants such as Ritaline® (IR) are inconvenient because of the shortness of their length of action (2 to 4 hours) [30], which implies possible rebound effect and twice or thrice daily administration. This can be difficult, or even impossible, depending on the school setting and requires often self-administration by the children. Therefore different long acting formulations of MPH have been recently developed.

In Switzerland , the following formulations of MPH have been progressively introduced until 2004:

- Ritaline® (immediate release form, IR) in 1997
- Ritaline SR® (sustained release form, SR) in 1999 (efficient for 6-8 hours)
- Concerta® (extended release form, ER) in 2003 (efficient for 10-12 hours)
- Ritaline LA® (mixture of IR and coated MPH) in 2004 (efficient for 8 hours)

Literature on stimulant medication as a treatment of ADHD reveals little difference in the efficiency and in the profile of side effects between the numerous formulations of MPH [4,6,7,8,9,10,11,12,13],

but some authors report some variations in efficiency and intensity of side effects due to the pharmacokinetic properties of each formulation [5,14,15].

At the paediatric neurology outpatient clinic of our institution, during a 9-year period, from 1997 to 2006, over 1000 children were followed for ADHD. After the introduction of the first long acting formulation of MPH (SR) we decided to conduct a study during the period between April 2001 and October 2004 in order to evaluate global efficiency, length of action, side effects and overall satisfaction with ADHD medication. When ER became available, we included the patients on this formulation, too. Because this study was terminated before the introduction of LA-MPH in Switzerland, this last formulation was not tested.

We expected, based on our clinical experience in Geneva, that the three molecules would be considered different in efficiency, length of action, intensity of side effects and that these differences would contribute to a better global satisfaction with SR and ER than with IR. Among the long acting formulations we expected also a global preference for ER compared to SR due to its longer half-life.

## MATERIALS AND METHOD

This study was conducted in the paediatric neurology outpatient clinic at Geneva Children's Hospital between April 2001 and October 2004.

Information was collected through a questionnaire sent to 120 patients switched from IR to SR (equally dosed according to the time period to be covered) between April and October 2001 and another 120 patients switched from IR to ER (equally dosed according to the time period to be covered) between April and October 2004. Questions covered age, gender, dose of each molecule, comparison of efficiency between IR and the long acting formulation (SR and ER), length of action, side effects (SE) as well as overall satisfaction.

72 questionnaires on SR (72/120) in 2001 and 105 questionnaires on ER (105/120) in 2004 were returned.

### *Subjects*

We included two groups of 72 and 105 patients aged respectively 12.7 +/- 2.9 years and 12.2 +/- 2.7 years with a boy: girl ratio of 5:1 in both groups [table 1].

The first group of 72 patients was constituted of ADHD children treated first with IR during at least one month and then switched to SR for a minimum of one month.

The second group of 105 patients were ADHD children treated first with IR during at least one month and switched to ER for a minimum of one month.

### *Statistics*

Statistical analysis was performed using SPSS 11.0 (Chicago, IL) and Stata release 9.2 (College Station, Tx). Student t-test and Chi-square are used to determine the strength of association between efficiency, side effects and satisfaction between two medications. P value is statistically significant when  $< 0.05$ .

## RESULTS

### *Population*

The two groups of patients (SR and ER) were equivalent in terms of age and gender [table 1].

### *Efficiency*

Global efficiency of SR and ER was evaluated in comparison to IR.

SR was considered globally more efficient than IR by 46.9% of patients and as efficient by 17.2% of them. ER was considered more efficient than IR by 61.1% of patients and as efficient by 14.7% of them. The difference in efficiency between the two long acting formulas (SR and ER) was however not statistically significant.

In conclusion long acting formulas were considered more efficient than IR, with a trend in favour of ER.

Looking more precisely at the efficiency on the three major groups of symptoms SR showed significantly better results on symptoms of inattention with a non-significant trend to better control of symptoms of hyperactivity and impulsivity compared to IR. ER, however, showed significantly better results than IR on symptoms of inattention and hyperactivity.

A pure statistical comparison between SR and ER revealed a significant advantage to the latter in terms of control on symptoms of hyperactivity ( $p=0.05$ ) [table 2].

### *Side effects*

SE showed a similar profile in all three types of treatment. Decreased appetite at midday, rebound effect in the evening and sleep onset delay were the most frequent side effects in all three forms of MPH. Loss of appetite at dinner, abdominal pain and headaches were less common complaints [fig 1, fig 2].

Compared to IR, SR formulation showed less abdominal pain (SR:  $p=0.02$ ) and rebound effects at noon (SR:  $p=0.06$ ), but more loss of appetite at lunch (SR:  $p=0.01$ ); ER showed less rebound effect in the evening ( $p=0.001$ ). Headaches were more frequent with ER than SR (ER:  $p=0.03$ , SR:  $p=0.18$ ) Both long acting formulations resulted in more sleep onset delay (SR:  $p=0.002$ ; ER :  $p=0.001$ ) than IR [ table 3, table 4].

### *Length of Action*

Mean length of action was 7.7 hours (+/- 2.6 hours) for SR and 9.6 hours (+/- 3.4 hours) for ER [table 5]. Interestingly, not only a minority of patients (2%) report a long length of action (12-16h) for SR, but 43% report a length of action of less than 8 hours. Therefore, a single daily dose of SR was often



insufficient to cover a complete school-aged child's day. Not surprisingly children on SR who needed to take an extra dose of IR in the afternoon for homework were not rare in our study population.

Regarding ER, although 66% of patients reported an effect during > 8 hours, a minority (12%) felt that the length of action was shorter than 8 hours, stressing the fact that individual metabolism may play an important role in the length of action of these MPH formulations.

### ***Overall Satisfaction***

Overall satisfaction compared to IR was better for both long acting formulations with 75.8% for ER and 64.7% for SR. In our study over half of the patients (39/72) on SR switched back to IR or later switched to ER. We did not observe such a switch in the ER group.

## DISCUSSION

As previously said the cornerstone of the treatment of ADHD has always been stimulant medication [4,5], particularly methylphenidate in different dosages and formulations [41]. As MPH is the only available stimulant medication for the treatment of ADHD in Switzerland, this study is of special interest. The need for a whole day coverage with medication has also been emphasized in the recent years not only to enable homework completion, but also to allow a better quality of life in the after school period. These considerations have also led to the concept that treatment should be given for more than only 2-3 years, contrary to previous statements [36,6]. Treatment in the “after-school” hours is also a way of preventing accidents, since ADHD is also responsible for more frequent injuries due to impulsivity, inattention and thus unawareness of danger [21]. For all these reasons it is necessary to make the right choice among the different long acting preparations of MPH that are now available. This choice has to be based on efficiency and side effects of the treatment.

Our study results show that the two long acting preparations were considered superior to the immediate release form, mainly on symptoms of inattention and on motor control. This is somewhat different from the results of previous studies reporting that different formulations of MPH (IR, SR, ER, CD-MPH) were considered similar in terms of efficiency [4,6,7,8,9,10,11,12,13] although some authors showed that the different pharmacokinetic properties of several formulations of MPH play a role on variations in efficiency throughout the day [5,14,15]. The differences in efficiency found in our study may not only be due to the pharmacokinetic properties of the different formulations, but might also be based on perception of a “better functioning” child in the after-school hours due to a longer length of action.

Side effects of SR and ER have been compared separately to IR. Results show that both long acting formulations are more interesting in terms of side effects than IR, especially on rebound effect, which remains a major complaint of children and their parents. ER produces much less rebound effect in the evening and a non-significant trend towards less loss of appetite. It is however interesting to note that SR and ER seem to cause more headaches and sleep disturbances. These results show that it is important to consider side effects in order to choose between SR and ER if introduction of a long acting formulation is considered. Even if SR is efficient to control symptoms, some children may benefit from a switch to ER if loss of appetite or rebound effect is of major concern.

Most of the previous studies concluded that there are no major differences in the profile of side effects of the different formulations of MPH, but noted differences in the intensity of those side effects [6,7,8,9,12,14]. As in literature our study confirmed a decrease and sometimes even disappearance of side effects with time despite continuation of treatment [30,31]. However our study confirms that, on

an individual basis, side effects can be different at least in their intensity among different long acting formulations, thus playing a role in the choice of the medication.

Length of action is another key point in the choice of treatment. According to the literature and to pharmaceutical manufacturers the length of action of ER is longer than the one of SR [8,26,42]. In our study the mean length of action of ER is 9.6 +/- 3.4 hours [table 5], with results ranging from less than 8 to 15 hours, with however, only 12% patients reporting a length of action of less than 8 hours. Regarding SR mean length of action is 7.7 +/- 2.6 hours with as many as 43% patients reporting a length of action of less than 8 hours. These shorter durations of efficiency, especially for SR, are probably due to individual drug metabolism and have to be taken into account in the management of treatment. The choice of MPH formulation should be done considering the child's timetable and the period of time to be covered by medication. Considering that 6-12 years old children go to school from 8am to 4pm, SR seems to act hardly long enough to cover the school period. If the after school period has to be covered, 85-95% of children would need an extra dose of IR in the afternoon. With ER 65% school aged children are covered for the school period (8am to 4pm) and 50% are still covered until 6pm or even 8pm.

Overall satisfaction was better with ER (75.8% patients) than with SR (64.7% patients), although the difference was not statistically significant. Considering that better efficiency of ER compared to SR formulation is only significant on control of symptoms of hyperactivity, we attribute this satisfaction mainly to the better length of action, permitting a once-a-day pill taking. A profile with fewer side effects (especially rebound effect in the evening) might contribute to that preference.

Limitations are multiple in our study.

First of all, patients, their parents and doctors were aware of the medication taken by the child, possibly positively or negatively influencing their judgment on the treatment. A positive thinking due to the once-a-day administration is not excluded and could have falsely improved results obtained by SR and ER in comparison with IR. However it does probably not influence comparison between SR and ER since both are once-a-day formulations.

Our study compares two long acting formulations to IR, however because of the time schedule of medication availability in Switzerland, it was impossible to test the two long acting formulations in the same patients. Therefore the comparison between SR and ER is only indirect.

Behaviour at school was only indirectly considered through parents' reports. Including teachers in our study was unfortunately impossible because of local regulations in school, forbidding teachers to answer to such questionnaires.

Finally non-returned questionnaires were numerous [SR (40%) and ER (12.5%)].

## CONCLUSION

Compared to IR, long acting forms are perceived as more efficient in our study, especially on symptoms of inattention and hyperactivity. They also show less rebound effects. This is somewhat different from the findings in literature, but can be explained by the length of action. ER has the clear advantage of being the only real once-a-day preparation facilitating children's treatment and banishing the need for parents and children to organize their life around pill taking.

SR seems to be a non-satisfying option due to its moderate length of action, frequently requesting an extra dose of IR in the afternoon. However children presenting with different forms of ADHD and individual metabolism might benefit more from one or another molecule: mainly hyperactive and inattentive children will benefit most from ER whereas impulsive children could still be better controlled with IR, even if that implies to take medication up to three times in a day. This study emphasizes the advantage of the ER formulation, however it should not be forgotten that ADHD treatment has to be tailored to the individual needs of each patient.

In case of unsatisfying results, diagnosis should be questioned, different formulations and doses should be tried and the rule saying that "if one molecule isn't satisfying, try another" [26] remains true and is a key to success.

## REFERENCES

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition, Washington American Psychiatric Association 1994
2. **Berquin** Patrick, Amiens  
Le trouble déficitaire d'attention avec hyperactivité: aspects neuro-fonctionnels  
Pediatria, Vol. 16 No. 6 20005
3. **Biederman** Joseph, MD; Faraone Stephen V, PhD; Monuteaux Michael C, ScD; and Grossbard Joel R, MA  
How Informative Are Parent Reports of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms for Assessing Outcome in Clinical Trials of Long-Acting Treatments? A Pooled Analysis of Parents' and Teachers' Reports  
Pediatrics 2004;113;1667-1671  
DOI:10.151427peds.113.6.1667
4. **Greenhill** Laurence  
Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: the Stimulants  
Child Adolesc Psychiatr Clinic North Am 1995;4:123-169
5. **Markowitz** John S, Pharm. D.; Straughn Arthur B, Pharm.D.; Patrick Kennerly S, Ph.D.  
Advances in the Pharmacotherapy of Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder: Focus on Methylphenidate Formulations  
Pharmacotherapy Volume 23, Number 10, 2003
6. **Brown** Ronald T, Amler Robert W, Freeman Wendy S, Perrin James M, Stein Martin T, Feldman Heidi M, Pierce Karen, Wohlraich Mark L and the Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder  
Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Overview of the Evidence  
Pediatrics 2005;115;749-757  
DOI:10.1542/peds.2004-2560
7. **Pelham** William E, Gnagy Elisabeth M, Burrows-Maclean Lisa, Williams Andy, Fabiano Gregory A, Morrissey Sean M, Chronis Andrea M, Forehand Gregory L, Nguyen Celeste A, Hoffman Martin T, Lock Thomas M, Fielbelkorn Karl, Coles Erika K, Panahon Carlos J, Steiner Randi L, Meichenbaum David L, Onyango Adia N and Morse Gene D  
Once-A-Day Concerta Methylphenidate Versus Three-Times-Daily Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings  
Pediatrics 2001;107:e105  
DOI:10.1542/peds.107.6.e105

8. **Stein** Mark A, PhD; Sarampote Christopher S, PhD; Waldman Irwin D, PhD; Robb Adelaide S; Conlon Charles, Pearl Phillip L, Black David O, Seymour Karen E and Newcorn Jeffrey H

A Dose-response Study of OROS Methylphenidate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity disorder

Pediatrics 2003;112:404-13

DOI: 10.1542/peds.112.5.e404

9. **Wohlraich** Mark L, Greenhill Laurence L, Pelham William, Swanson James, Wilens Timothy, Palumbo Donna, Atkins Mark, McBurnett Keith, Bukstein Oscar, August Gerald and on Behalf of the Concerta Study Group

Randomized, Controlled Trial of OROS Methylphenidate Once a day in Children With Attention Deficit/Hyperactivity disorder

Pediatrics 2001;108:883-892

DOI:10.1545/peds.108.4.883

10. **Fitzpatrick** PA, Klorman R, Brumaqhim JT, Borgstedt AD

Effects of Sustained-Release and Standard Preparations of Methylphenidate on Attention-deficit Disorder

J Am Child Adolesc Psychiatry 1992;31(2):226-34

11. **Pelham** WE Jr, Greenslade KE, Vodde-Hamilton DA, Greenstein JJ, Gnagy EM, Guthrie KJ, Hoover MD, Dahl RE

Relative Efficacy of Long-acting Stimulants on Children with Attention deficit-Hyperactivity Disorder: a Comparison of Standard Methylphenidate, Sustained-release Methylphenidate, Sustained-release Dextroamphetamine, and Pemoline

Pediatrics 1990;86(2):226-37

12. **Whitehouse** D, Shah U, Palmer FB

Comparison of Sustained-release and Standard Methylphenidate in the treatment of minimal brain dysfunction

J Clin Psychiatry 1980;41(8):282-5

13. Sustained-release Methylphenidate: New preparations. New pharmaceutical forms: a Slight Advantage for a Small Number of Children

Prescrire Int 2004;13(74):203-6

14. **Lopez** Frank, Silva Paul, Pestreich Linda and Muniz Rafael

Comparative Efficacy of Two Once Daily Methylphenidate Formulations (Ritalin®LA and Concerta®) and Placebo in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Across the School Day

Pediatr Drugs 2003; 5 (8), 545-555

15. **Modi** NB, Lindemulder B, Gupta SK  
Single- and Multiple-dose Pharmacokinetics of an Oral Once-a-day Osmotic Controlled-release OROS (Methylphenidate HCl) Formulation  
J Clin Pharmacology 2000;40(4):379-88
16. **Brown** Ronald T, Freeman Wendy S, Perrin James M, Stein Martin T, Amler Robert W, Feldman Heidi M, Pierce Karen and Wohlrach Mark L  
Prevalence and Assessment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Primary Care Settings  
Pediatrics 2001;107:e43  
DOI:10.1542/peds.107.3.e43
17. **Swanson** JM, Lerner M, Williams L  
More Frequent Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder  
N Engl J Med. 1195;333:944
18. **Klassen** Anne F, Miller Anton and Fine Stuart  
Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents Who Have a Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder  
Pediatrics 2004;114,541-547  
DOI:10.1542/peds.2004-0844
19. **Chhabildas** Nomita, Pennington Bruce F, Willcut Erik G.  
A comparison of the Neuropsychological Profiles of the DSM IV Subtypes of ADHD  
Journal of Abnormal Child Psychology, Vol. 29, No. 6, December 2001, pp. 529-540
20. **Spencer T**, Biederman J, Wilens T  
Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbidity  
Pediatr Clin North Am 1999;46:915-927
21. **Di Scala** Carla, Leschier Ilana, Barthel Martha and Li Guohua  
Injuries to Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder  
Pediatrics 1998;102;1415-1421  
DOI:10.1542/peds.102.6.1415
22. **Biederman** J, Faraone S, Miberger S, et al  
A Prospective 4-year Follow-up Study of Attention Deficit Hyperactivity and Related Disorders  
Arch Gen Psychiatry. 1996; 53:437-446
23. **Wohlrach** Mark L, MD; Wibbelsman Charles J, MD; Brown Charles J, PhD; Evans Steven W, PhD; Gotlieb Edward M; Knight John R, Ross Clarke E, Shubiner Howard H, Wender Esther and Wilens Timothy  
Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder among Adolescents: A Review of the Diagnose, Treatment, and Clinical Implications  
Pediatrics 2005; 115; 1734-1746  
DOI: 10.1542/peds.2004-1959

24. **Brown** RT, Wyne ME, Medenis R  
Methylphenidate and Cognitive Therapy: a Comparison of treatment Approaches with Hyperactive Boys  
J Abnorm Child Psychol 1985;13:69-87
25. The **MTA** Cooperative Group  
Moderators and Mediators of Treatment Response for Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder  
Arch Gen Psychiatry, 1999;56:1088-1096
26. **Subcommittee** on Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement  
Clinical Practice guideline: Treatment of the School-Aged Child With Attention deficit / Hyperactivity Disorder  
Pediatrics 2001; 108; 1033-1034  
DOI: 10.1542/peds 108.4.1033
27. **Biederman** Joseph, Heiligenstein John H, Faries Douglas E, Galilv, Ditemmn Ralf, Emslie Graham J, Kratochvil Christopher J, Laws Hary F and Schuh Kory J  
Efficacy of Atomoxetine Versus Placebo in School-Age Girls With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder  
Pediatrics 2002; 110;e75  
DOI10.1542/peds.110.6.e75
28. **Bymaster** Frank P, M.S., Katner Jason S, B.S., Nelson David L, Ph.D., Hemrick-Luecke Susan K, M.S., Threlkeld Penny G, M.S., Heiligstein John H, M.D., Morin S. Michelle, M.S., Gehlert Donald R, Ph.D., and Perry Kenneth W, M.S.  
Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat: A Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder  
Neuropsychopharmacology 2002-Vol 27, N° 5
29. **Biederman** Joseph, Lopez Frank A, Boellner Samuel W and Chandler Mark C  
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of SLI381 (Adderall XR) in Children With Attention-Deficit/hyperactivity Disorder  
Pediatrics 2002;110;258-266  
DOI:10.1542/peds.110.2.258



30. **Pelham** William E, Gnagy Elisabeth M, Chronis Andrea M, Burrows-McLean Lisa, Fabiano Gregory A, Onyango Adia N, Meichenbaum David L, Williams Andy, Aronoff Helen R and Steiner Randi L

A Comparison of Morning Only and Morning/Late Afternoon Adderall to Morning-Only, Twice-Daily, Three Times-Daily Methylphenidate in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder  
Pediatrics 1999;104;1300-1311

DOI:10.1542/peds.104.6.1300

31. **Pelham** William E, Aronoff Helen R, Midlam Jill K, Shapiro Cheri J, Gnagy Elisabeth M, Chronis Andrea M, Onyango Adia N, Forehand Gregory, Nguyen Anh and Waxmonsky James

A Comparison of Ritalin and Adderall: Efficacy and Time-course in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Pediatrics 1999;103:e43

DOI:10.1542/peds.103.4.e43

32. **Efron** Daryl, Jarman Frederik and Barker Melinda

Side Effects of Methylphenidate and Dexamphetamine in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Double Blind, Crossover Trial

Pediatrics 1997;100;662-666

DOI:10.1542/peds100.4.662

33. **May** DE, Kratchovil CJ

Attention-deficit Hyperactivity Disorder: Recent Advances in Paediatric Pharmacotherapy  
Drugs 2010;70(1):15-40

DOI: 10.2165/11530540-000000000-00000

34. **Barkley R**, Du Paul G, Mac Murray M.

Attention Deficit Disorder With and Without Hyperactivity: Clinical Response to Three Dose Levels of Methylphenidate

Pediatrics 1991;87:519-531

35. **Ahmann PA**, Waltonen SJ, Olson KA, Theye FW, Van Erem AJ, LaPlant RJ

Placebo-Controlled Evaluation of Ritalin Side Effects

Pediatrics1993;91;1101-1106

36. **Charach A**, Ickowicz A, Schachar R

Stimulant Treatment over Five Years: Adherence, Effectiveness and Adverse effects

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43.559-567

37. **Vetter** Viktoria L, MD; Ella Josephine, MD; Edckson Christopher, MD; Berger Stuart, MD; Blum Nathan, MD; Uzarh Karin, RN; Webb Catherine L,MD

Cardiovascular Monitoring of Children and Adolescents with Heart Disease Receiving Medications for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

American Heart Association Scientific Statement

38. **Mannuzza S**, Klein RG, Truong NL, Moulton JL 3rd, Roizen ER, Howell KH, Castellanos FX  
Age of Methylphenidate Treatment Initiation in Children with ADHD and Later Substance Abuse:  
Prospective Follow-up into Adulthood  
Am J Psychiatry. 2008;165(5):604-9
39. **Wilens TE**, Adamson J, Monuteaux MC, Faraone SV, Schillinger M, Westerberg D, Biederman J  
Effect of Prior Stimulant Treatment for Attention-deficit/Hyperactivity Disorder on Subsequent Risk  
for Cigarette Smoking and Alcohol and Drug Use Disorders in Adolescents  
Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(10):916-21
40. **Spencer** Thomas, Biederman Joseph and Wilens Timothy  
Growth Deficits in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder  
Pediatrics 1998;102:501-506  
DOI:10.1542/peds.102.2.S1.501
41. **Sunohara** Glen A, Ph.D., Malone Molly A, Ph.D., Rovet Joanne, Ph.D., Humphries Thomas,  
Ph.D., Roberts Wendy, M.D., and Taylor Margot J, Ph.D  
Effects of Methylphenidate on Attention in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder  
(ADHD): ERP Evidence  
Neuropharmacology 1999-Vol 21, N° 2
42. **Patrick KS**, Straughn AB, Jarvi EJ, Breese GR, Meyer MC  
The Absorption of Sustained-release Methylphenidate Formulations Compared to an Immediate-  
release Formulation  
Biopharm Drug Dispos. 1989;10(2):165-71

**SR Questionnaires**

Name :

First Name :

Date of Birth

Date of introduction of IR :

Dose of IR :

What is, according to you, the length of actin of IR ?

Compared to IR, SR seems:

- More efficient
- Less efficient
- On which symptoms is it more or less efficient ?

Did teachers notice a different behaviour since introduction of SR ?

If yes, which one ?

Did you notice any change in school results after introduction of SR ?

If yes, which one ?

Compare SR to IR side effects

- Appetite loss lunch :
- Appetite loss dinner :
- Sleeping disorder :
- Rebound effect afternoon :
- Rebound effect evening :
- Headaches :
- Abdominal pain :

Compared to IR, SR has following effects :

- more or less positive effect on attention/concentration deficit ?
- more or less positive effect on impulsivity ?
- more or less positive effect on hyperactivity?

Are you satisfied of SR ?

If yes, why ?

If no, why ?

What does your child think about SR ?

How long has your child been under a SR trial ?

What was your decision after the SR trial ?

- Keep your child under SR ?
- Change dose of SR ?
- A mixture of SR and IR ?
- Put your child back on IR ?

Comments on SR :

**ER Questionnaires**

Name :

First Name :

Date of Birth

Is ER the first medication introduced for treatment of ADHD ?

If not, which treatment did he have before ?

- IR ? dose ?
- SR® ? dose ?
- IR + SR ? dose ?

Date of introduction of IR or SR ?

Date of introduction of ER ?

Actual dose of ER ?

Days of treatment of ER ?

- Days of school ?
- Days of school and extrascolar activities ?
- seven days a week ?

What time does your child take ER ?

Does your child have difficulties swallowing ER tablets?

After how much time does ER start acting ?

How long does ER act ?

Compared to IR or SR, does ER seem :

- More efficient ?
- Less efficient ?
- Same efficiency ?

What behavioural change in your child did you observe after the switch to ER?

What behavioural change in your child did teachers observe after the switch to ER?

What behavioural change did your child observe himself after the switch to ER?

Looking at behaviour, school results, relations with pairs /teachers /family members, did ER bring any change ?

If yes, which ones ?

Compare side effects of ER compared to IR or SR :

- Appetite loss lunch :
- Appetite loss dinner :
- Sleeping disorder :
- Rebound effect afternoon :
- Rebound effect evening :
- Headaches :
- Abdominal pain :

Compared to IR or SR, ER is :

- more or less efficient on attention / concentration deficit ?
- more or less efficient on impulsivity ?
- more or less efficient on hyperactivity ?

Are you satisfied by ER ?

If yes, why ?

If no, why ?

Is your child satisfied by ER ?

How long was your child's trial on ER ?

What did you decide after the ER trial :

- Keep your child on ER ?
- Change dose of ER ?
- Switch your child back to IR or SR ?
- Stop any ADHD treatment ?

Comments on ER :

## TABLES ET FIGURES

	SR	ER	Pearson chi-Square (p)
Mean Age (years)	12.7 +/- 2.9	12.2 +/- 2.7	0.23
Min/max Age (years)	7 / 20	7 / 18	
Male / Female(%)	84.5 / 15.5	82.7 / 17.3	0.75

Table 1: Population

	SR (% of patients)	ER (% of patients)	Pearson Chi-Square (p)
Hyperactivity			0.050
better	23.9	35.6	
same	43.7	25.0	
worse	19.7	19.2	
Impulsivity			0.426
better	31.0	30.8	
same	36.6	26.9	
worse	22.5	26.0	
Attention			0.219
better	38.0	49.0	
same	25.4	16.3	
worse	29.6	23.1	
Overall positive Satisfaction	64.7	75.8	0.121

Table 2: Comparison of Efficiency of SR and ER on The Three Major Groups of Symptoms

	SR % of patients	IR % of patients	Pearson chi-square (p)
Loss of Appetite Lunch	58	52	0.01
Loss of Appetite Evening	29	25	0.22
Sleep Disorders	41	39	0.002
Abdominal Pain	19	28	0.002
Headaches	22	19	0.18
Rebound Effect Mid-day	19	36	0.006
Rebound Effect Evening	46	46	0.17

Table 3: Comparison of Side Effects of SR to IR

	ER % of patients	IR % of patients	Pearson chi-square (p)
Loss of Appetite Lunch	39	48	0.27
Loss of Appetite Evening	18	22	0.41
Sleep Disorders	38	29	0.001
Abdominal Pain	15	18	0.23
Headaches	16	15	0.03
Rebound Effect Mid-day	9	23	0.24
Rebound Effect Evening	15	43	0.001

Table 4: Comparison of Side Effects of ER to IR

	ER % of patients	SR % of patients
>8h	12	43
8h	9	23
9h	7	10
10h	23	1
11h	10	8
12h	15	1
13h	1	0
15h	1	1
unknown	22	13
Mean (h)	9.6 +/- 3.4	7.7 +/- 2.6

Table 5: Length of Action



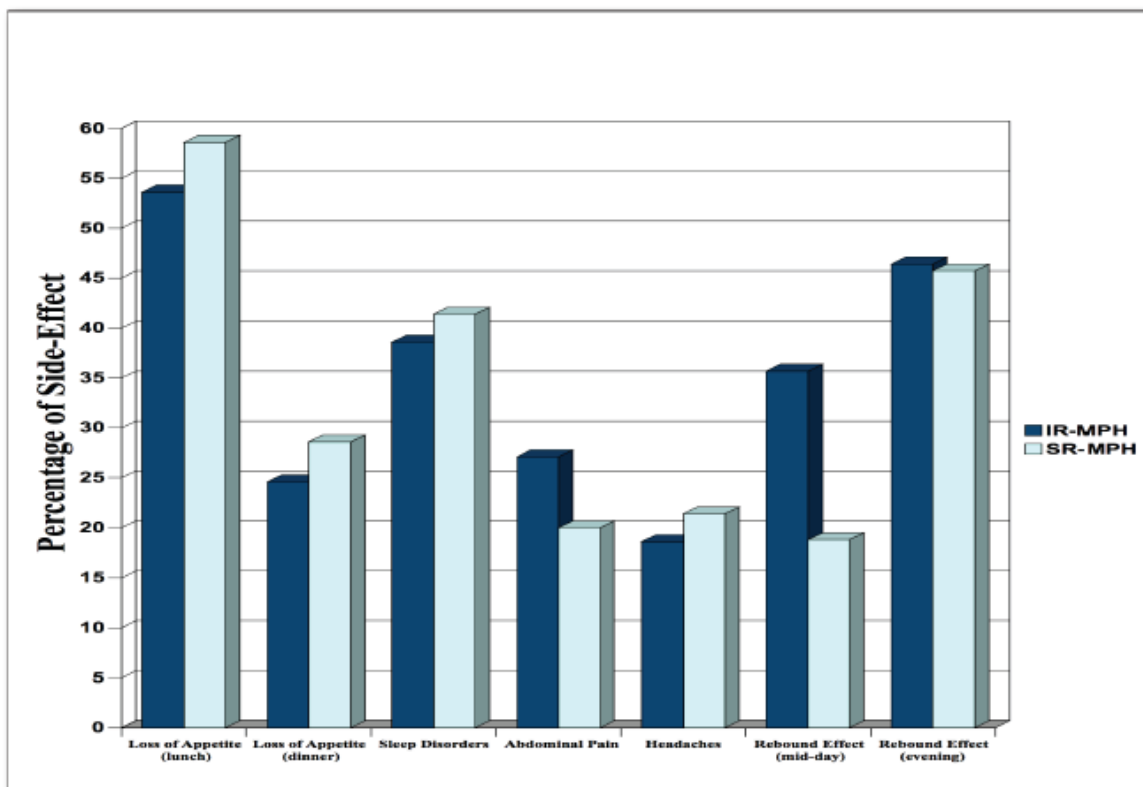


Fig 1: Comparison of side Effects of SR to IR

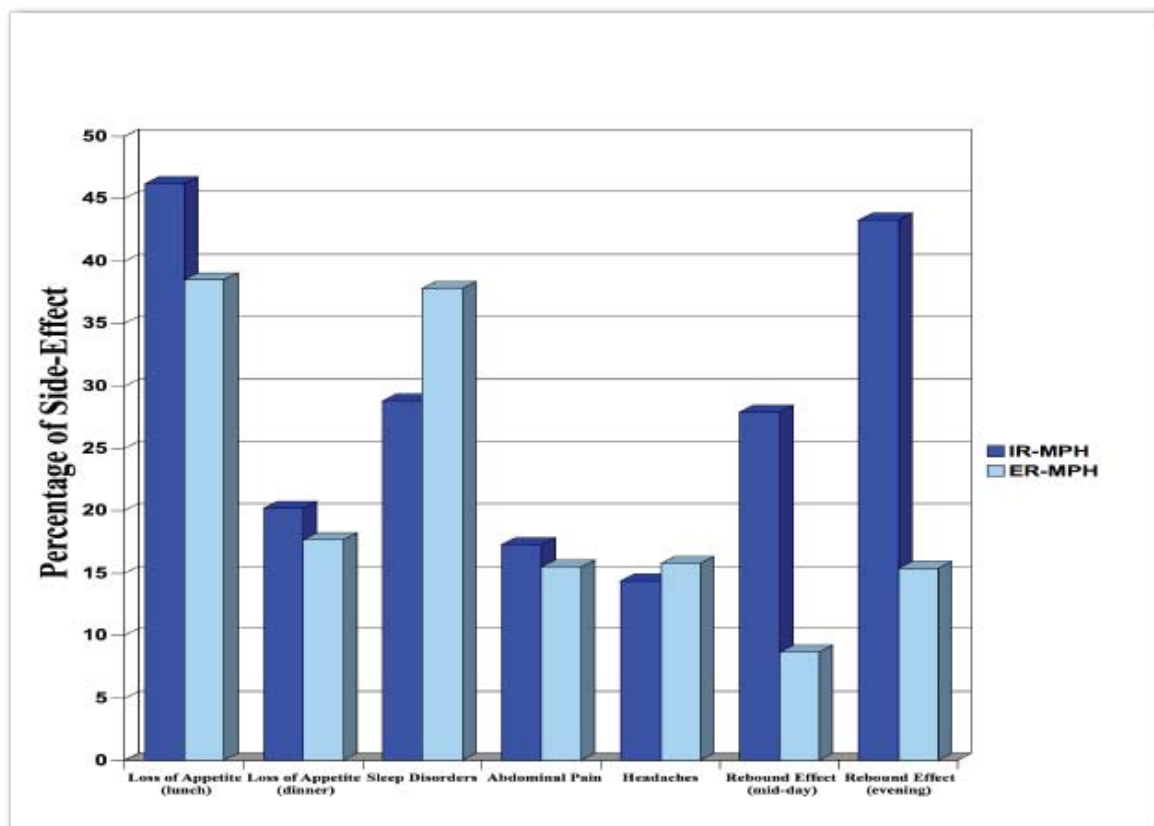


Fig 2: Comparison of Side Effects of ER to IR