

# Quand le TDAH et l'anxiété coexistent : impacts des traitements du TDAH

Par Gemma Ricci et Marie-Ève Villeneuve, R1  
GMF-U du Marigot  
Sous la supervision de Dr François Gauthier

# CONFLITS D'INTÉRÊTS



Nous n'avons aucun conflit d'intérêts

# Mise en contexte - Cas clinique

« Bonjour Docteur. J'ai des inquiétudes concernant mon fils et son traitement pour le TDAH. Depuis que la dose a été augmentée, il est devenu inquiet à plusieurs sujets et s'isole. Maxime n'avait pas un tempérament anxieux auparavant. »

« La médication pourrait-elle expliquer ce changement de comportement? »



# Introduction

## TDAH et anxiété



Impact significatif sur la qualité de vie des enfants, leur fonctionnement quotidien, leurs relations sociales et leur estime personnelle.



L'anxiété est souvent répertoriée comme effet secondaire des principaux traitements du TDAH.






Comorbidité TDAH + anxiété chez près du 1/3 des enfants.




# Introduction

## Traitement du TDAH

### Psychostimulants à base d'amphétamines

-  Adderall XR
-  Vyvanse
-  Dexedrine

### Psychostimulants à base de méthylphénidate

-  Biphentin
-  Concerta
-  Foquest
-  Methylphenidate courte action /Ritalin SR

### Non-psychostimulants - ISRN

-  Strattera

### Non-psychostimulants - agoniste sélectif récept. $\alpha$ -2A adrénergiques

-  Intuniv XR

GUIDE CADDRA POUR LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DU TDAH AU CANADA - NOVEMBRE 2022					
Type de médicaments et illustration	Mode de libération	Dosage d'entretien	Pondologie de départ	Mode de libération intermédiaire (pourcentage %)	Augmentation de la dose selon la monographie du produit
<b>PSYCHOSTIMULANTS À BASE D'AMPHÉTAMINES</b>					
<b>Adderall XR<sup>®</sup></b>	Capsules 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg	Granules suspendables	-12 h	5-10 mg de a.m.	▲ 10 mg par palier de 7 j Dose max: Total de 30 mg Adolescent et adulte > 20-30 mg
<b>Vyvanse<sup>®</sup></b>	Gélules 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 mg Comprimés à libération prolongée 10, 20, 30, 40, 50, 60 mg	Contenu des gélules pour être donné dans un liquide ou suspendu Les comprimés à libération prolongée sont suspendus	-13-14 h	20-30 mg de a.m.	Sans objet (prophylactique) ▲ 10-20 mg selon discussion du médecin par palier de 7 j Dose max: Dose max = 60 mg
<b>Dexedrine<sup>®</sup></b>	Comprimés 5 mg Syringes 10, 15 mg	Formulation solide Formulation granulée	-4 h	Comprimé = 2,5-5 mg b.i.d. Syringe = 10 mg de a.m.	100 % 100 % ▲ 5 mg par palier de 7 j Dose max: Dose max = 40 mg Enfant et adolescent > 20-30 mg Adulte > 50 mg
<b>PSYCHOSTIMULANTS À BASE DE MÉTHYLPHÉNIDATE</b>					
<b>Biphentin<sup>®</sup></b>	Capsules 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 mg	Granules suspendables	-10-12 h	10-20 mg de a.m.	▲ 10 mg par palier de 7 j Dose max: Total de 60 mg Adulte > 60 mg
<b>Concerta<sup>®</sup></b>	Comprimés à libération prolongée 18, 27, 36, 54 mg	Mode de libération contrôlé par la géométrie oséreuse (GOC)	-12 h	18 mg de a.m.	▲ 18 mg par palier de 7 j Dose max: Total de 140 mg Adulte > 72 mg
<b>Foquest<sup>®</sup></b>	Capsules 25, 35, 45, 55, 70, 85, 100 mg	Granules suspendables	-13-14 h	25 mg de a.m.	▲ 10-15 mg par palier de 7 j Dose max: Total de 100 mg Adulte > 100 mg
<b>Méthylphénidate court action</b>	Comprimés 5 mg (Ritalin) 10, 20 mg (Ritalin)	Comprimé solide	-3-4 h	5 mg b.i.d. à t.i.d.	100 % ▲ 5 mg par palier de 7 j Dose max: Dose max = 60 mg
<b>Ritalin SR</b>	Comprimés 20 mg	Matrice à base de cire	-8 h	Adulte 20 mg de a.m.	100 %
<b>NON PSYCHOSTIMULANT – INHIBITEUR SÉLECTIF DU RECAPTAGE DE LA NORADRENALINE</b>					
<b>Strattera<sup>®</sup> (atomoxétine)</b>	Capsules 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg	Capsule dont une seule moitié est active pour réduire les effets secondaires (2)	longue	Enfant et adolescent: 0,5 mg/kg Adulte > 20 mg de a.m. 7 à 14 j	Sans objet Maintenir dose par palier de 7 j avant d'augmenter par palier de 7 j Enfant > 0,5 mg/kg (2 mg/kg) 70 kg ou plus Adulte > 20 mg de a.m. 7 à 14 j Dose max: Dose max = 100 mg
<b>NON PSYCHOSTIMULANT – AGONISTE SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS ALPHA-2A ADRENERGIQUES</b>					
<b>Intuniv XR<sup>®</sup> (guanfacine XR)</b>	Comprimés à libération prolongée 1, 2, 3, 4 mg	Comprimé dont une seule moitié est active pour conserver le mécanisme de libération intact	longue	24 h 1 mg de a.m. (enfant ou adolescent)	Sans objet Maintenir dose par palier de 7 j avant d'augmenter par palier de 7 j Dose max: Dose max = 4 mg Monothérapie de 2 à 17 ans > 2 mg En traitement d'entretien avec un psychostimulant > 2 à 4 mg

Première intention

Deuxième intention

# Introduction

TDAH et anxiété



Psychostimulants souvent compatibles avec trouble anxieux malgré l'activation du système nerveux sympathique



Bienfaits des psychostimulants > risque d'exacerber trouble anxieux

selon le Comité des lignes directrices de pratique clinique sur le TDAH de la CADDRA

# Question clinique et PICO

Quel est l'impact des Tx du TDAH reconnus au Canada selon le guide CADDRA sur l'anxiété des patients de < 18 ans avec un diagnostic de TDAH?

**P**

Patients de < 18 ans avec un diagnostic de TDAH

**I**

Tx reconnus au Canada pour le TDAH selon le guide CADDRA

**C**

Pas de traitement pharmacologique

**O**

Développement ou exacerbation de l'anxiété



# Méthodologie

## Base de données interrogée:

- MEDLINE en janvier 2023

## MOTS CLÉS

3 Concepts:

TDAH + Anxiété + traitements guide CADDRA

- MeSH :
  - Attention Deficit Disorder with Hyperactivity
  - Anxiety, Anxiety Disorders
  - Methylphenidate, Amphétamine, Guanfacine, Atomoxetine hydrochloride
- Vocabulaire libre:
  - ADDH, ADHD, Attention Deficit Disorder\*, Attention Deficit Hyperactiv\*
  - Anxiet\*, Anxious\*, Nervous\*, Hypervigilan\*,
  - Psychostimulant\* + multiples noms commerciaux et génériques des tx reconnus



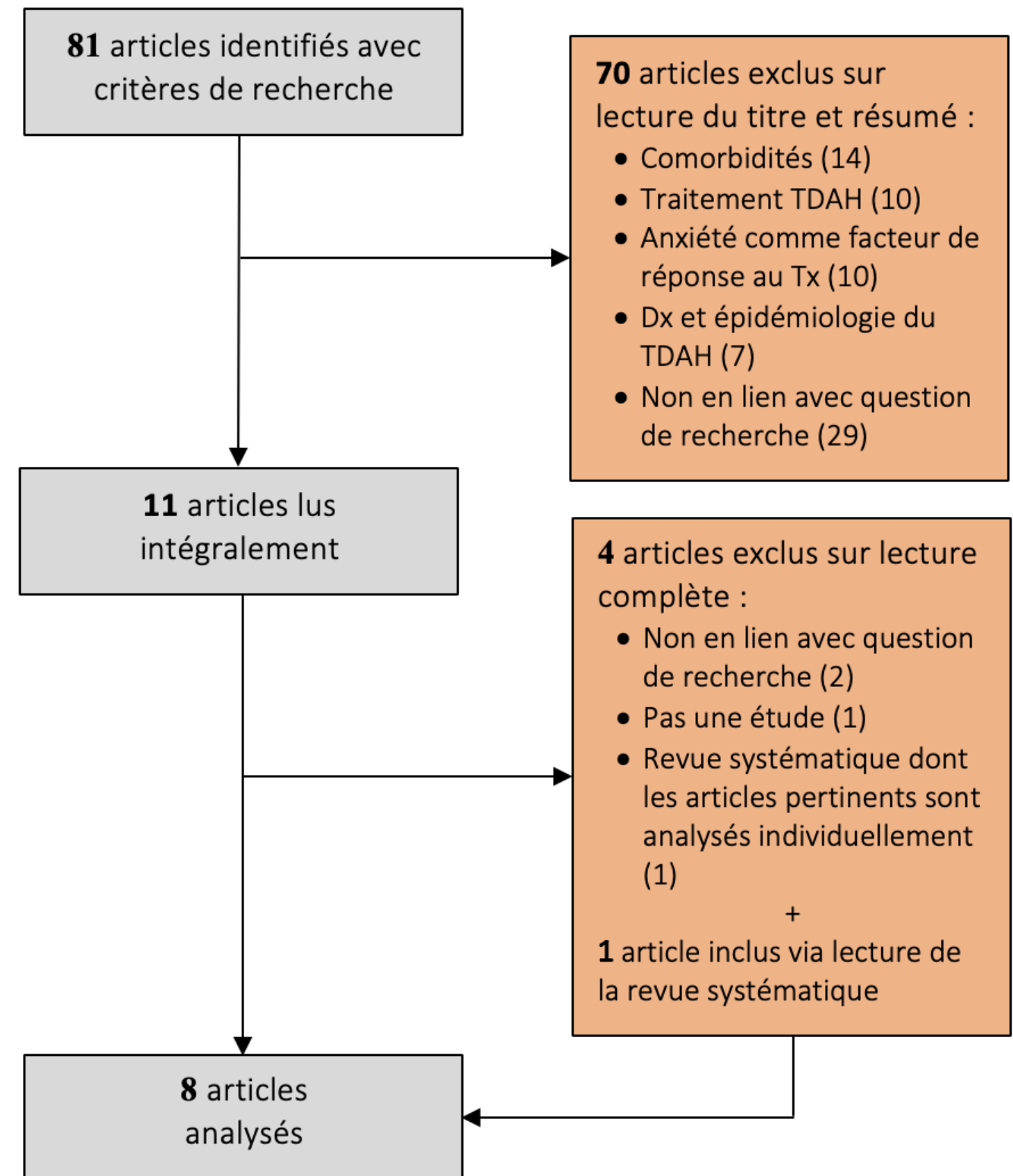


# Méthodologie

## Limites:

- Années des publications : du début au 31 décembre 2022
- Groupe d'âge : < 18 ans
- Langue : Anglais

## Diagramme de flux



# Résultats

## Caractéristiques des études



NB: Seulement les issues en lien avec notre question de recherche seront présentées

	Étude (auteurs)	Année	Type	Comorbidité anxieuse	Traitement(s)
1	<i>Coughlin et al.</i>	2015	Méta-analyse	Non	MPH, AMP
2	<i>Pozzi et al.</i>	2017	Méta-analyse	Non	MPH, AMP, ATX
3	<i>Kratochvil et al.</i>	2005	ECR	Oui	ATX
4	<i>Geller et al.</i>	2007	ECR	Oui	ATX
5	<i>Snircova et al.</i>	2016	ECR	Oui	ATX, MPH
6	<i>Griffiths et al.</i>	2018	ECR	Oui	ATX
7	<i>Froehlich et al.</i>	2020	ECR	Oui	MPH
8	<i>Gurkan et al.</i>	2010	EC non contrôlé	Oui	MPH

# Résultats

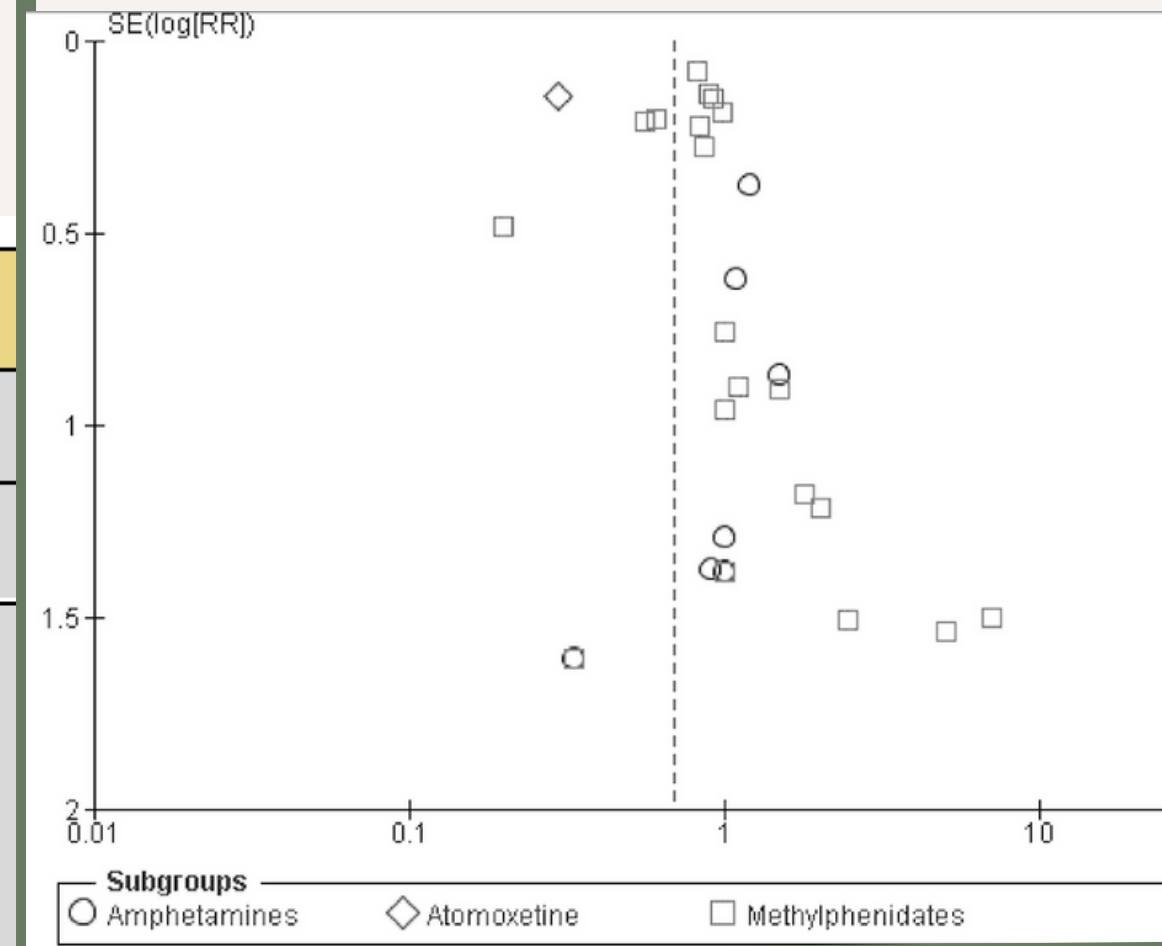
## Tableau des méta-analyses (1/2)

<b>Auteurs/Pays</b>	<b>Coughlin</b> et al. / États-Unis (2015)	
<b>Population</b>	Enfants (< 18 ans) avec Dx de TDAH	
<b>Articles inclus</b>	ECRs, double aveugle, comparant Tx avec un psychostimulant (MPH ou AMP) au placebo	
<b>Intervention</b>	<b>23 études</b> , avec <b>26</b> entrées de données (total 2959 enfants) : <b>20 MPH</b> (16 CA et 4 LA) <b>6 AMP</b> (3 CA + 3 LA)	
<b>Contrôle</b>	Placebo	
<b>Résultat</b>	<p><b>Risque d'anxiété ↓ avec psychostimulant</b> vs placebo          [RR 0.86, IC 95%: 0.77 - 0.95, p=0.004]  <i>(modèle à effets fixes)</i></p> <p><b>Même résultat avec modèle à effets aléatoires, mais non statistiquement significatif</b>          [RR: 0.87, IC 95%: 0.75 -1.02, p=0.09]</p>	<p>Analyse stratifiée en sous-groupes</p> <p><u>Classe de Rx</u> : <b>MPH ↓ risque d'anxiété</b> [RR 0.85, IC: 0.76-0.94, p=0.003]          vs AMP qui est similaire au placebo [RR 1.02, IC: 0.69-1.5, p=0.94]</p> <p><u>Durée d'action</u>: <b>CA ↓ risque d'anxiété</b> [RR 0.83, IC: 0.74-0.93, p=0.002]          vs LA qui est similaire au placebo [RR 0.99, IC: 0.77-1.27, p=0.92]</p> <p><u>Dose Rx</u>: <b>HD ↓ risque d'anxiété</b>          [B=-0.0039, IC -0.00718 à -0.00064, p=0.019]</p> <p><u>Durée du tx</u>: <b>Pas d'association entre durée du tx et le risque d'anxiété</b>          [B=-0.0016, IC: -0.0111-0.0079, p=0.74]</p>
<b>Analyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forces : ECR double aveugle vs placebo, grand nombre d'études</li> <li>• Faiblesses : Plusieurs études courte durée tx et surtout CA, Hétérogénéité clinique entre les études (notamment variabilité de la mesure et du répondant), nombre important d'ECR sur le tx TDAH (69) exclus car ne rapportaient pas les effets sur l'anxiété (75%)</li> <li>• Validité externe : (+) grand nombre d'études, méthodologie, plusieurs pays, âges étendus (-) exclusion du TDAH avec autre comorbidité (notamment anxiété)</li> </ul>	

# Résultats

## Tableau des méta-analyses (2/2)

<b>Auteurs/Pays</b>	<b>Pozzi et al. / Italie (2017)</b>
<b>Population</b>	Enfants (<18 ans)
<b>Articles inclus</b>	ECRs, issue primaire évaluant effets du Rx pour TDAH sur les Sx émotionnels
<b>Intervention</b>	<p><b>21 études (30 entrées de données) :</b></p> <p><b>8 AMP</b> → 430 Rx vs 249 Placebo</p> <p><b>21 MPH</b> → 1704 Rx vs 1416 Placebo</p> <p><b>1 ATX</b> → 421 Rx vs 421 Placebo</p>
<b>Contrôle</b>	Placebo
<b>Résultat</b>	<p><b>AMP: PAS d'influence significative</b> sur les sx anxieux [RR 1.13, IC 95%: 0.65-1.94, Z=0.42, p=0.67]</p> <p><b>MPH : ↓ Sx anxieux</b> vs Placebo [RR 0.81, IC 95%: 0.71-0.92, Z=3.17, p=0.002]</p> <p><b>ATX : ↓ Sx anxieux</b> vs Placebo [RR 0.30, IC 95%: 0.22-0.4, Z=8.24, p&lt;0.001]</p>
<b>Analyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forces : ECR vs placebo, grand nombre d'études, hétérogénéité statistiquement faible</li> <li>• Faiblesses : 1 seule étude sur ATX, variabilité dans les checklists d'ES (hétérogénéité clinique non négligeable), principalement des CA, nombre important d'ECR sur le tx TDAH exclus car ne rapportaient pas complètement les ES sur l'anxiété (33) ou utilisaient des mesures psychologiques (qualitatives) (11)</li> <li>• Le Funnel Plot pour MPH asymétrique (Egger's test score B=0.77, p&lt;0.01) → biais de publication</li> <li>• Biais de la qualité des études incluses?</li> <li>• Validité externe : (+) grand nb d'études, méthodologie, plusieurs pays, âges étendus (-) exclusion du TDAH avec autre comorbidité</li> <li>• Si plusieurs doses ou formulations, doses élevés et LA sélectionnées → peut avoir affecté le résultat obtenu</li> </ul>





# Résultats

## Tableau des essais cliniques randomisés (1/3)

Auteurs/Pays	<i>Geller</i> et al. / États-Unis (2007)	<i>Snircova</i> et al. / Slovaquie (2016)
Type d'étude	Double aveugle, parallèle, multicentrique (15 sites)	Double aveugle, parallèle (1 site)
Population	8 à 17 ans, TDAH + <b>tb anxieux comorbide</b> (selon DSM-IV)	5 à 16 ans, TDAH + <b>sx anxieux sans répondre aux critères d'un tb</b>
Intervention	<b>ATX</b>	<b>ATX</b>
Contrôle	Placebo	MPH
Issue	Effet de l'ATX sur sx anxieux chez enfants avec TDAH + tb anxieux	Effet de l'ATX vs MPH sur les sx anxieux comorbides au TDAH
Taille	176 → <b>112</b>	78 → <b>69</b>
Mesure	The Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS) Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC) (analyse 2e)	Conners Parent Rating Scale (CPRS) – (aux sem 0,2,4,6,8)
Résultat	<b>Amélioration significative avec l'ATX vs placebo pour les sx anxieux</b> PARS : ↓ de <b>-4.5 points avec ATX (27.5%) vs -2.4 points Pb (14.1%)</b> IC 95% [-3.68 à -0.52], $F_{1,144} = 6.90$ , $p < 0.01$ , effet taille = 0.4 MASC (2e) : <b>Amélioration significative des scores anxieux vs Pb</b> ↓ - 4.6 points (8.9%) ATX vs ↑ 2.1 points Pb (4.3% pire), $p = 0.009$	<b>Diminution statistiquement significative du score d'anxiété CPRS dans les deux groupes, mais ATX &gt; MPH aux sem 4,6 et 8</b> ATX : 6.250 (SD 4.625) → 3.222 (SD 3.490) $p < 0.0001$ MPH: 7.242 (SD 5.657) → 5.545 (SD 4.258) $p = 0.0003$ (ATX = 48.4% d'amélioration vs MPH = 23.4%)
Analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>Forces : ECR double aveugle, ITT, phase préparatoire excluant patients ayant répondu au placebo</li> <li>Faiblesses : n pas assez grand pour évaluer types spécifiques de sx anxieux plus sensibles à ATX, ni si bénéfique pour dx spécifique</li> <li>Biais de sélection non exclus : pas d'explication du processus de randomisation/allocation (mais risque faible)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faiblesses : Absence d'un groupe placebo</li> <li>Biais de sélection et de détection non exclus : aucune précision sur l'allocation du traitement ni la mise à l'aveugle</li> <li>Biais d'attrition non exclus : analyse per protocole</li> <li>Validité externe : limitée (petit échantillon, exclusion tb anxieux, per-protocole)</li> </ul>

# Résultats

## Tableau des essais cliniques randomisés (2/3)

Auteurs/Pays	<i>Froehlich</i> et al. / États-Unis (2020)	<i>Griffiths</i> et al. / Australie (2018)
Type d'étude	Double aveugle, crossover	Double aveugle, crossover
Population	7 à 11 ans, TDAH > modéré, comorbidités psychiatriques ok	6 à 17 ans, TDAH, comorbidités psychiatriques ok (anxiété)
Intervention	<b>MPH</b>	<b>ATX</b>
Contrôle	Placebo	Placebo
Issue	Impact du MPH sur les sx anxieux	Impact de l'ATX sur les sx anxieux (Secondaire)
Taille	171	139 → 109 (complété les 2 phases)
Mesure	Pittsburgh Side Effects Rating Scale (PSERS)	Conners Parent Rating Scale (CPRS)
Résultat	<p><b>Scores d'anxiété plus bas (à la fois avec placebo que HD) chez ceux avec sx anxieux plus élevés au début</b></p> <p>Dose main effect MPH <math>\beta = -0,46</math> sur anxiété (<math>p &lt; 0.0001</math>)            Peu de changement chez ceux avec sx anxieux faibles au début</p>	<p><b>↓ sx anxieux avec ATX, surtout lorsque tb anxieux comorbide</b></p> <p>Sans comorbidité anxieuse :            Baisse de 1.8 points (3.3%) [<math>d = 0.05</math>]            (Vs placebo : diminution 1.2 points (2.1%))</p> <p>Avec comorbidité anxieuse :            Baisse de 6.9 points (9.4%) anxieuse [<math>d = 0.51</math>]            (Vs placebo : Augmentation de 1.3 points (1.9%))  <math>F_{(1, 104)} = 5.6, p = 0.02</math></p>
Analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forces : échantillonnage, conception, diff. schémas d'interactions</li> <li>• Biais d'effet résiduel et biais d'effet de période non exclus</li> <li>• Biais d'observation (via échelles complétées par parents)</li> <li>• Validité externe : (+) en communauté, nb pts (-) âge restreint</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biais d'effet résiduel non exclus</li> <li>• Forces : bonne méthodologie (ITT) limitant risque biais de sélection et observation</li> <li>• Validité externe : (+) plage d'âges étendues, intention de traiter</li> </ul>



# Résultats

## Tableau des essais cliniques randomisés (3/3)

<b>Auteurs/Pays</b>	<i>Kratochvil</i> et al. / États-Unis (2005)
<b>Type d'étude</b>	Double aveugle
<b>Population</b>	Enfants de 7 à 17 ans avec TDAH et sx dépressifs ou anxieux comorbides
<b>Intervention</b>	<b>FXT + ATX</b>
<b>Contrôle</b>	Placebo + ATX
<b>Issue</b>	Efficacité/sécurité ATX + FXT dans Tx TDAH + comorbidité dépressive/anxieuse
<b>Taille</b>	46 (ATX + Pb) vs 127 (ATX + FXT)
<b>Mesure</b>	Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC)
<b>Résultat</b>	<p><b>Amélioration après Tx avec soit ATX+FXT, soit ATX seule</b></p> <p><b>Baisse de -11.3 points pour tx avec ATX (+Pb) → 27.9% de baisse p/r score du début</b></p> <p>Baisse de -13.4 points pour tx avec ATX + FLX → 22.9% de baisse p/r score du début (p &lt; .001)</p>
<b>Analyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Méthodologie</b> structurée pour évaluer l'efficacité d'ajouter la FLX à l'ATX, et pas l'efficacité de l'ATX</li> <li>• Forces : bonne méthodologie, risque de biais faible</li> <li>• Faiblesses : Pts avec sx dépressifs &gt; anxieux, Répartition 3:1 = petit n pour groupe ATX + Pb, pas de groupe avec seulement pb</li> </ul>

# Résultats

## Tableau de l'essai clinique non contrôlé

<b>Auteurs/Pays</b>	<b>Gurkan et al. / Turquie (2010)</b>
<b>Population</b>	Enfants avec TDAH sans tx pharmaco antérieur (référés à 1 clinique externe psy)
<b>Intervention</b>	<b>Tx avec MPH (sans groupe contrôle)</b>
<b>Durée</b>	3 mois
<b>Taille</b>	46 → 37 (82%)
<b>Analyse</b>	ANOVA pour évaluer le score des sx anxieux à trois différents moments
<b>Issue</b>	Anxiété
<b>Mesure</b>	State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAI-C) : Évaluant le trait d'anxiété et l'anxiété situationnelle Questionnaires complétés au début, 1 mois et 3 mois de tx (auto-rapporté par pts)
<b>Résultat</b>	<p><b>↓ significative des scores d'anxiété après 3 mois de tx :</b>  <b>Anxiété situationnelle</b> [<math>F_{(1.66,59.88)} = 5.26, p = 0.011</math>] <b>et Trait d'anxiété</b> [<math>F_{(1.73,62.13)} = 1.30, p = 0.000</math>]</p> <p>↓ anxiété situationnelle non significative après correction de Bonferroni [<math>F = 3.68, p = 0.033</math>, non significatif car nécessite <math>p &lt; 0.017</math>]            Trait d'anxiété demeure significatif (<math>F = 5.51, p = 0.000</math>)</p> <p><b>↓ anxiété non significative lors du 1e mois de tx</b> [<math>p = 0.257</math> pour situationnelle, et <math>p = 0.245</math> pour trait]</p> <p><b>En contrôlant pour les scores de sx du TDAH, ↓ des scores d'anxiété n'étaient plus significative (<math>p &gt; 0.05</math>)</b></p>
<b>Analyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forces : Échelles de mesure de l'anxiété, longueur du tx, enfants naïfs aux tx pharmaco</li> <li>• Faiblesses : Absence de groupe contrôle (simple effet placebo non exclus et possible biais d'observation), analyse per protocole avec possible biais de sélection et d'attrition (avec surestimation de l'efficacité du tx puisque 18% exclus (ES ou non compliants))</li> <li>• Perte signification statistique après contrôle pour scores TDAH → réduction Sx anxieux prob 2<sup>e</sup> à l'amélioration du fonctionnement</li> <li>• Validité externe faible : petite taille, 1 seul centre (en psychiatrie), analyse per protocole</li> </ul>



# Résultats RÉSUMÉ

NB: Études avec conclusions concordantes

Comorbidité Anxieuse	Tx	Effet sur Sx Anxieux	Études
Non	MPH	↓	<i>Coughlin*, Pozzi</i>
		= Placebo	<i>Froelich</i>
	ATX	↓	<i>Pozzi (1 étude), Griffiths</i>
	AMP	= Placebo	<i>Coughlin, Pozzi</i>
Oui	MPH	↓	<i>Froelich, Snircova</i>
		↓	<i>Gurkan</i>
	ATX	↓	<i>Geller, Snircova, Griffiths, Kratochvil</i>

\*pas significatif pour modèle à effets aléatoires

## MPH et ATX:

Réduisent les sx anxieux

## AMP:

Pas de réduction des sx anxieux  
Mais pas d'exacerbation



Possible supériorité ATX > MPH (Snircova)

Aucune étude comparant toutes les options tx



Méta-régressions (Coughlin):

Diminution Sx anxieux: CA > LA, HD > FD

Pas d'association avec la durée du tx



Perte de l'effet significatif en contrôlant pour sx du TDAH (Gurkan)

# Discussion et analyse

## Forces

- Quasi-totalité des études avec:
  - Bonne puissance
  - Résultats statistiquement significatifs
  - Contrôle placebo
    - Véritable effet du tx
  - Bonne validité externe
    - Grand nombre de patients
    - Large éventail d'âge
    - (-) Majoritairement des garçons (mais conforme à épidémio)

## Faiblesses

- Pour les 2 Méta-analyses:
  - Risque de biais de sélection/publication
  - Perte de la signification statistique avec modèle effets aléatoires
    - Hétérogénéité (Coughlin)
  - Validité externe limitée:
    - Exclusion de l'anxiété comme comorbidité
    - Tx CA surtout
- Hétérogénéité importante
  - Diff. de tirer des conclusions (ex. CAT, dose, etc.)
- Aucun article comparant tous les tx reconnus entre eux
- Peu de perspective à long terme
- Aucun article ne traite de la Guanfacine

# Retour sur le cas clinique et conclusion

« La médication pourrait-elle expliquer ce changement de comportement? »

- De manière statistiquement significative, les études concluent que le MPH et l'ATX diminuent l'anxiété alors que l'AMP a un effet neutre.
- Plus d'études sont nécessaires
  - Meilleure caractérisation de l'E2 d'anxiété dans les études au sujet des tx du TDAH
  - Échelle standardisée pour quantifier l'anxiété
  - Études comparatives des divers tx (étude à bras multiples)



# Retour sur le cas clinique et conclusion

« La médication pourrait-elle expliquer ce changement de comportement? »

- D'un point de vue clinique:
  - Prescrire les tx reconnus selon CADDRA semble sécuritaire, même en présence d'anxiété comorbide
    - 1e intention: MPH et AMP
    - ATX > MPH > AMP selon revue de littérature
  - Variabilité individuelle à considérer
    - Possibilité d'E2 d'anxiété chez certains
  - Tx à personnaliser si apparition d'E2 potentiels
    - Réduction posologique vs. changement de molécule



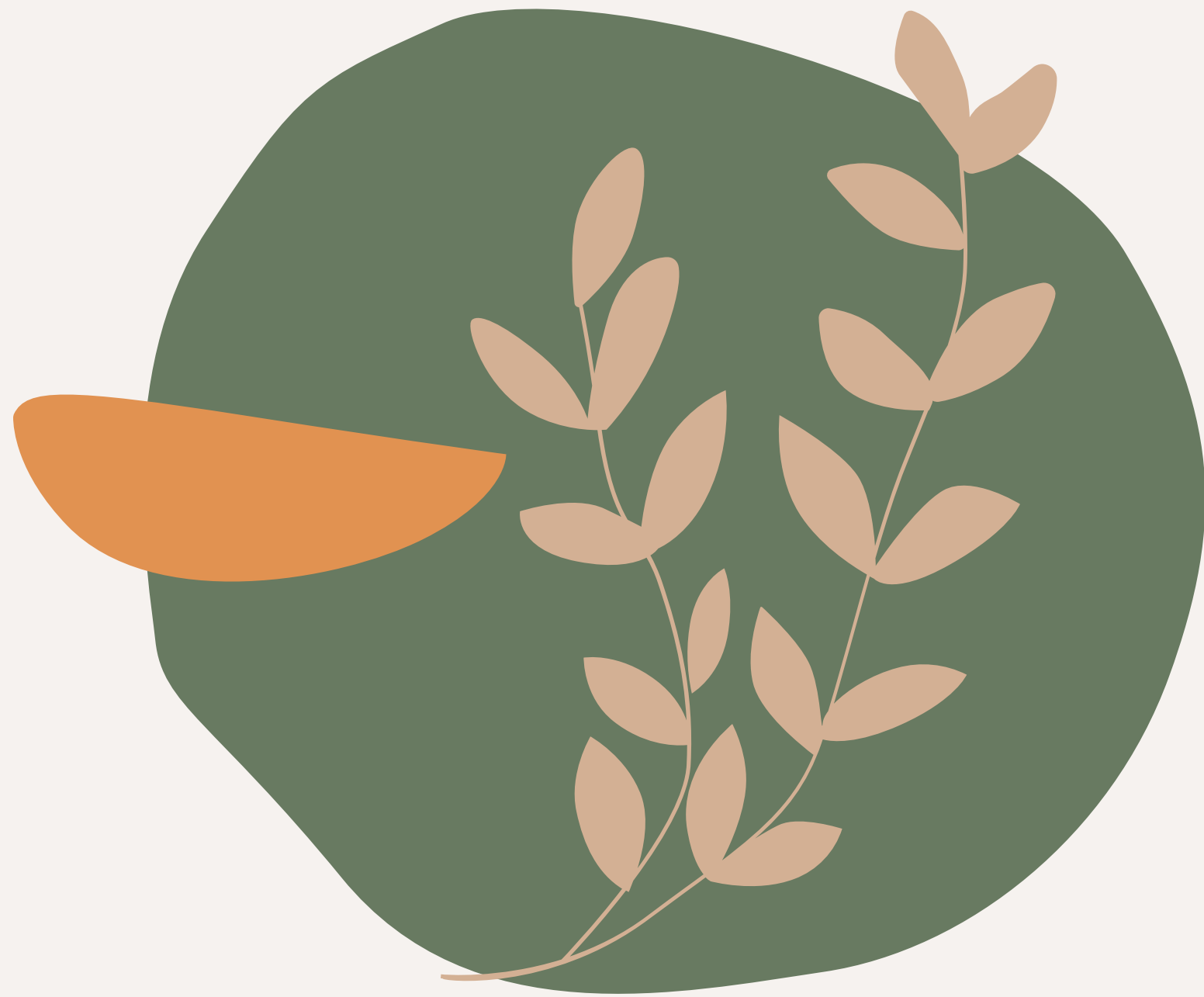
# Retour sur le cas clinique et conclusion

« La médication pourrait-elle expliquer ce changement de comportement? »

- Pour Maxime:
  - Discussion avec parents
  - Différentes options expliquées: dim dose vs. changement pour AMP ou ATX
  - Décision partagée: AMP à dose progressive
  - Changement de molécule bien toléré avec résolution des comportements anxieux

\*\* Réponse clinique variable en fonction du pt





MERCI À  
DR FRANÇOIS GAUTHIER ET  
LOREDANA CAPUTO

QUESTIONS?



# Références

- Froehlich, T. E., Brinkman, W. B., Peugh, J. L., Piedra, A. N., Vitucci, D. J., Epstein, J. N. (2020). Pre-existing comorbid emotional symptoms moderate short-term methylphenidate adverse effects in a randomized trial of children with attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, , 30(3), 137-147. <https://dx.doi.org/10.1089/cap.2019.0125>
- Griffiths, K. R., Leikauf, J. E., Tsang, T. W., Clarke, S., Hermens, D. F., Efron, D., Williams, L. M., Kohn, M. R. (2018). Response inhibition and emotional cognition improved by atomoxetine in children and adolescents with adhd: the action randomized controlled trial.. *Journal of Psychiatric Research*, , 102, 57-64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.03.009>
- Geller D, Donnelly C, Lopez F, Rubin R, Newcorn J, Sutton V, Bakken R, Paczkowski M, Kelsey D, Sumner C. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Sep;46(9):1119-1127. doi: 10.1097/chi.0b013e3180ca8385. PMID: 17712235. DOI:10.1097/chi.0b013e3180ca8385
- Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, Duesenberg D, Emslie GJ, Quintana H, Sarkis EH, Wagner KD, Gao H, Michelson D, Biederman J. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Sep;44(9):915-24. doi: 10.1097/01.chi.0000169012.81536.38. PMID: 16113620.
- CADDRA. (2020). Lignes directrices canadiennes sur le TDAH. [https://adhdlearn.caddra.ca/wp-content/uploads/2022/08/Canadian-ADHD-Practice-Guidelines-French-4.1\\_Final\\_6\\_1\\_21.pdf](https://adhdlearn.caddra.ca/wp-content/uploads/2022/08/Canadian-ADHD-Practice-Guidelines-French-4.1_Final_6_1_21.pdf)

# Références

- Pozzi, M., Carnovale, C., Peeters, G. G. A. M., Gentili, M., Antoniazzi, S., Radice, S., Clementi, E., Nobile, M. (2018). Adverse drug events related to mood and emotion in paediatric patients treated for adhd: a meta-analysis.. *Journal of Affective Disorders*, , 238, 161-178. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.021>
- Snircova, E., Marcincakova-Husarova, V., Hrtanek, I., Kulhan, T., Ondrejka, I., Nosalova, G. (2016). Anxiety reduction on atomoxetine and methylphenidate medication in children with adhd.. *Pediatrics International*, , 58(6), 476-81. <https://dx.doi.org/10.1111/ped.12847>
- Coughlin CG, Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, Stuckelman ZD, Bloch MH. Meta-Analysis: Reduced Risk of Anxiety with Psychostimulant Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015 Oct;25(8):611-7. doi: 10.1089/cap.2015.0075. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26402485; PMCID: PMC4617411.DOI:10.1089/cap.2015.0075
- Gürkan K, Bilgiç A, Türkoglu S, Kiliç BG, Aysev A, Uslu R. Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms and quality of life in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) during three-month methylphenidate treatment. *J Psychopharmacol*. 2010 Dec;24(12):1810-8. doi: 10.1177/0269881109348172. Epub 2009 Nov 25. PMID: 19939861. DOI: 10.1177/0269881109348172
- Khodoruth MAS, Ouanes S, Khan YS. A systematic review of the use of atomoxetine for management of comorbid anxiety disorders in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil*. 2022 Sep;128:104275. doi: 10.1016/j.ridd.2022.104275. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35691145.



# Annexes

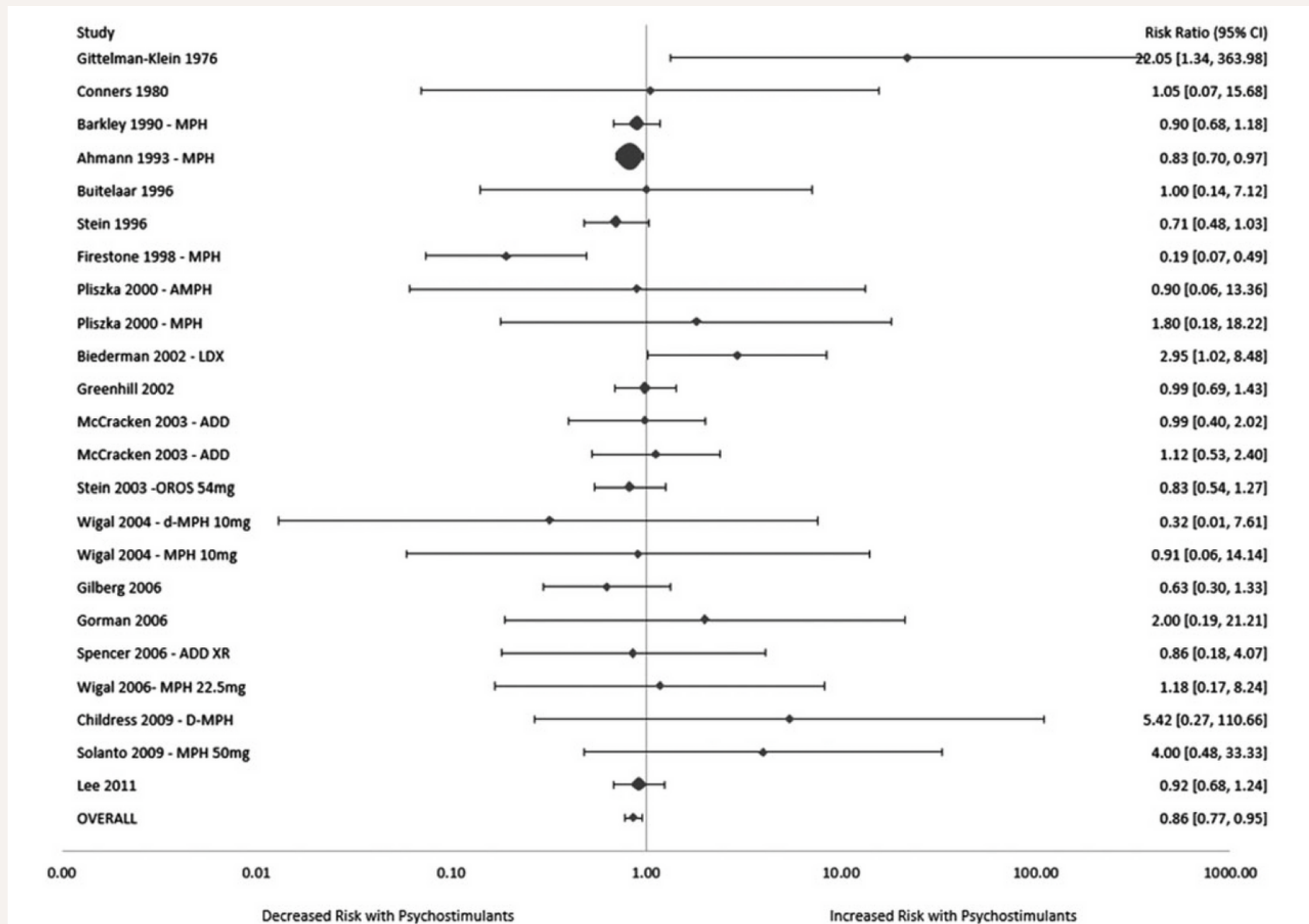
Figures et Tableaux pertinents des études analysées

# 1.1. Fig. Coughlin

## Caractéristiques des études

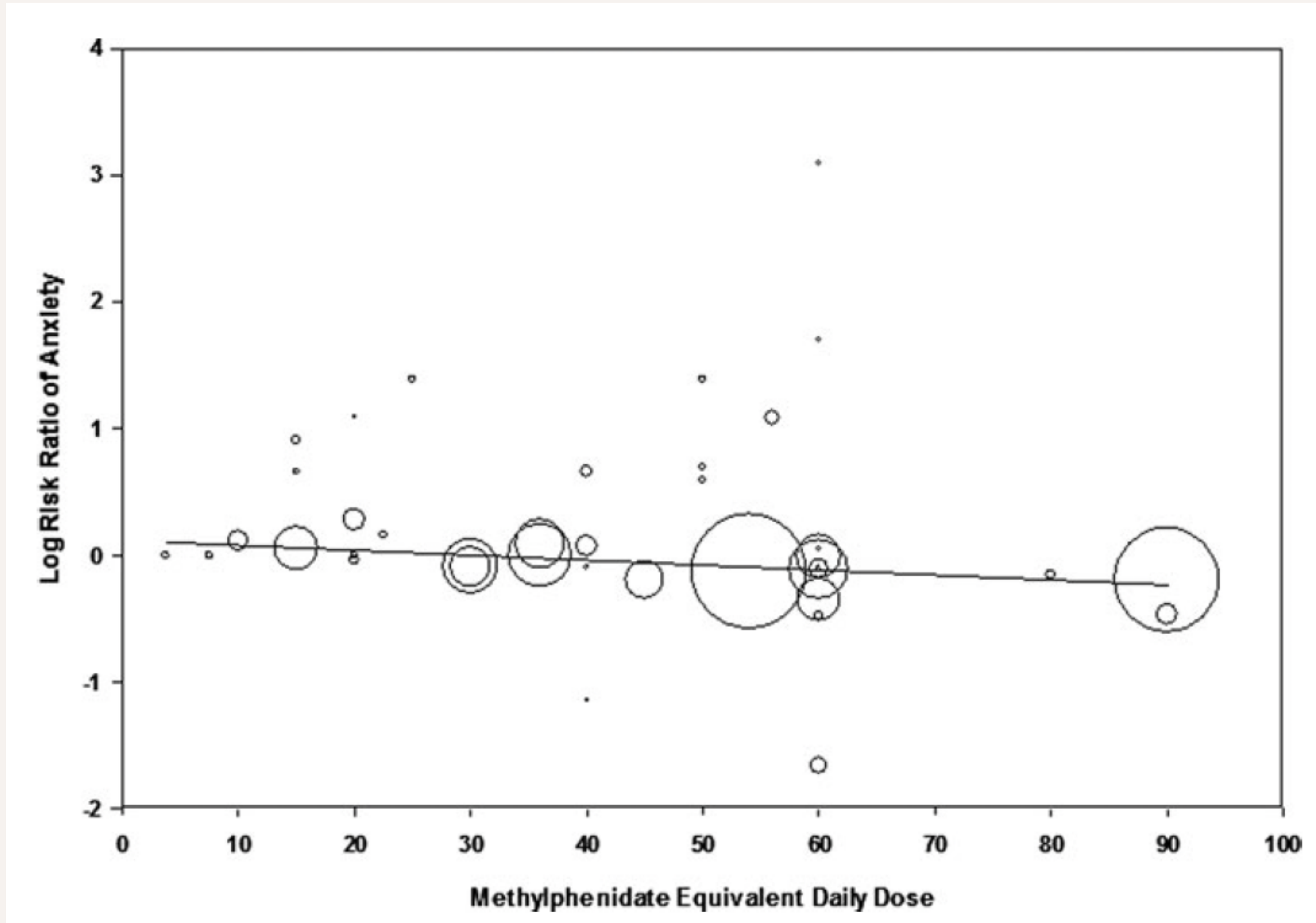
<i>Authors</i>	<i>Year</i>	<i>Medication</i>	<i>Stimulant class</i>	<i>Duration of action</i>	<i>Maximum dose</i>	<i>Design</i>	<i>Duration of active treatment</i>	<i>n</i>	<i>Mean age (years)</i>
Gittelman-Klein et al.	1976	MPH IR	MPH	Short	60 mg/day	Parallel	4 weeks	80	8.6
Connors et al.	1980	MPH IR	MPH	Short	60mg/day	Parallel	8 weeks	60	7.9
Werry et al.	1980	MPH IR	MPH	Short	0.4 mg/kg/day	Crossover	3–4 weeks	30	8.4
Rapport et al.	1985	MPH IR	MPH	Short	15 mg/day	Crossover	1 week	12	6–10
Barkley et al.	1990	MPH IR	MPH	Short	0.5 mg/kg b.i.d.	Crossover	7–10 days	82	8.2
Ahmann et al.	1993	MPH IR	MPH	Short	0.5mg/kg t.i.d.	Crossover	7 days	206	9.1
Buitelaar et al.	1996	MPH IR	MPH	Short	10 mg b.i.d.	Parallel	4 weeks	52	9.2
Stein et al.	1996	MPH IR	MPH	Short	20 mg t.i.d.	Crossover	1 week	25	8.0
Gillberg et al.	1997	MAS IR	AMP	Short	45 mg/day	Parallel	3 months	56	9
Firestone et al.	1998	MPH IR	MPH	Short	0.5 mg/kg b.i.d.	Crossover	7–10 days	32	4.8
Pliszka et al.	2000	MPH IR	MPH	Short	50 mg/day	Parallel	3 weeks	58	8.1
		MAS IR	AMP	Short	30 mg/day				
Biederman et al.	2002	LDX	AMP	Long	70 mg/day	Parallel	3 weeks	509	8.6
Greenhill et al.	2002	MPH MR	MPH	Long	60 mg/day	Parallel	3 weeks	316	9
McCracken et al.	2003	MAS XR	AMP	Long	30 mg/day	Crossover	1 week	49	9.5
		MAS IR	AMP	Short	10 mg/day				
Stein et al.	2003	OROS® MPH	MPH	Long	54 mg/day	Crossover	1 week	47	9
Wigal et al.	2004	dMPH	MPH	Short	10 mg b.i.d.	Parallel	4 weeks	132	9.8
		MPH IR	MPH	Short	20 mg b.i.d.				
Gorman et al.	2006	MPH IR	MPH	Short	1 mg/kg divided daily	Crossover	3 weeks	41	9.1
Spencer et al.	2006	AMP XR	AMP	Long	40 mg/day	Parallel	4 weeks	287	14.2
Wigal et al.	2006	MPH IR	MPH	Short	22.5mg/day	Crossover	7 days	165	3–5
Newcorn et al.	2008	OROS® MPH	MPH	Long	54 mg/day	Parallel	6 weeks	293	10.2
Childress et al.	2009	dMPH ER	MPH	Long	30 mg/day	Parallel	5 weeks	245	9.0
Solanto et al.	2009	MPH IR	MPH	Short	50 mg/day	Crossover	1 week	25	8.8
Lee et al.	2011	MPH IR	MPH	Short	0.5 mg/kg/day	Crossover	1 week	157	9.0

# 1.2. Fig. Coughlin Forreest plot



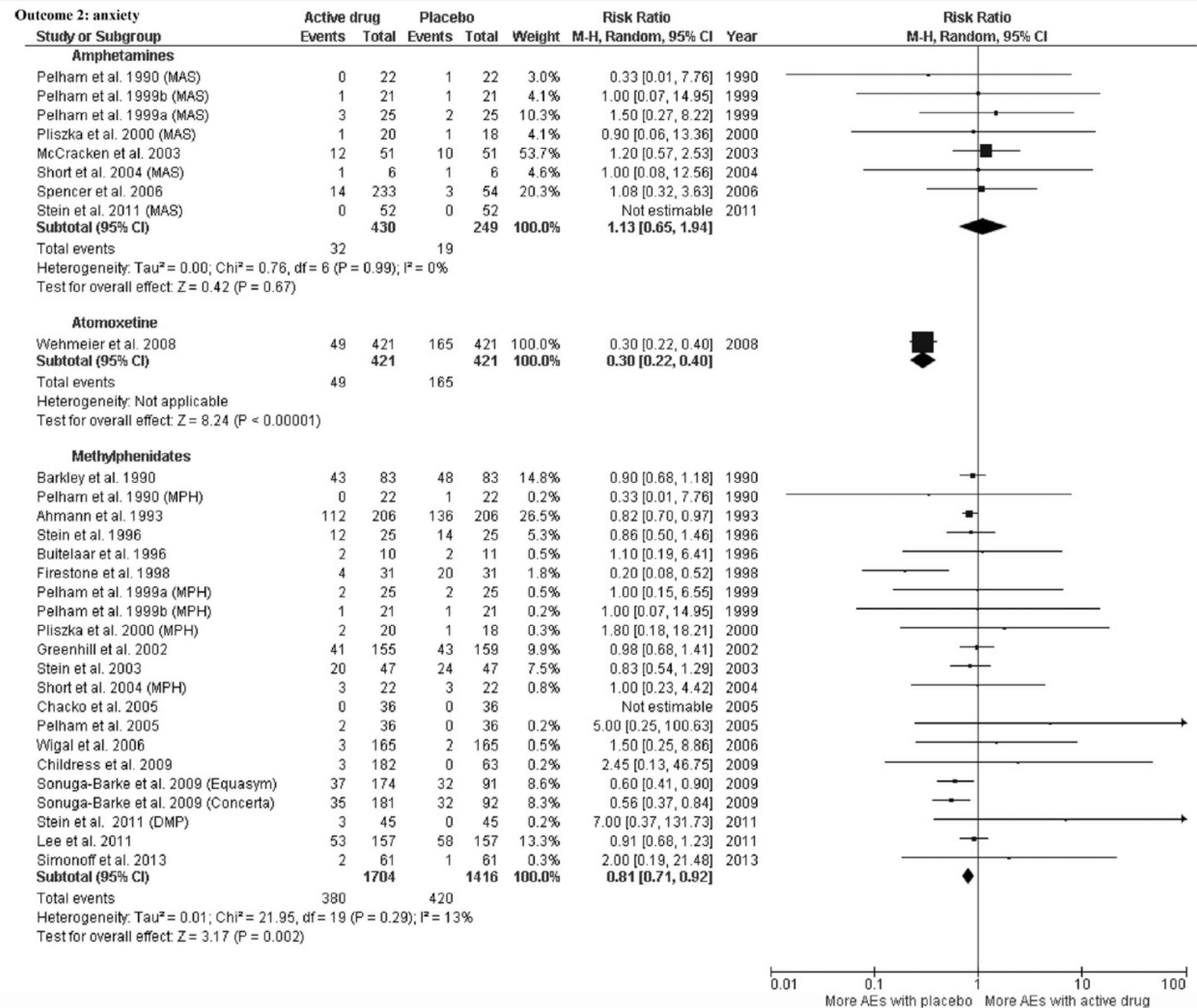
**FIG. 2.** Risk of anxiety in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) treated with psychostimulants compared with placebo. Meta-analysis demonstrated a significantly decreased risk of anxiety when comparing psychostimulant to placebo (relative risk [RR]=0.86 [95% CI: 0.77, 0.95],  $z=-2.90$ ,  $p=0.004$ ). There was no significant evidence of heterogeneity or publication bias.

# 1.3. Fig. Coughlin Méta-régression sur la dose de tx





# 2.1. Fig. Pozzi Forrest Plot



AMP: Tous CA  
MPH: 4 LA /21

## 2.2. Tab. Pozzi

Résumé des caractéristiques des études incluses

### AMP (8) :

- Pelham et al. (1990); n=22; 1 sem; 10mg DIE (CA)
- Pelham et al. (1990b); n=21; 0.3-0.6mg/kg DIE (CA)
- Pelham et al. (1990a); n=25; 3 sem; 15-25mg DIE (CA)
- Pliszka et al. (2000); n=20; 3 sem; 10-30mg DIE (CA)
- McCracken et al. (2003); n=51; 30mg DIE (LA)
- Short et al. (2004); n=6 ; 5-15mg DIE (CA)
- Spencer et al. (2006); n=233; 10-40mg DIE (CA)
- Stein et al. (2011); n=52; 10-30mg DIE (CA)

### ATX (1) :

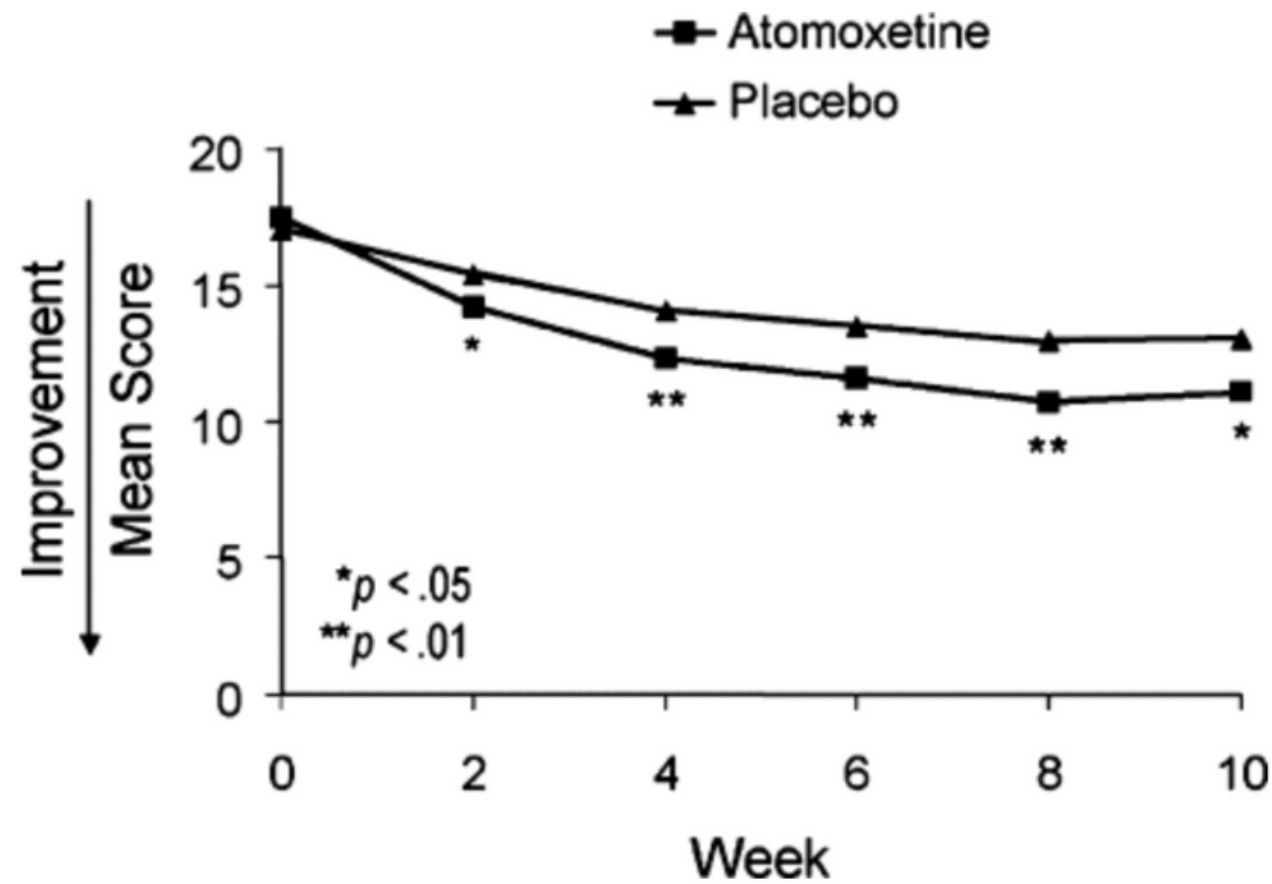
- Wehmeier et al. (2008); n=421; 24 sem; 0.5mg/kg DIE

### MPH (21) :

- Barkley et al. (1990); n=83; 1 sem; 1mg/kg DIE (CA)
- Pelham et al. (1990); n=22; 1 sem; 20mg DIE (CA)
- Ahmann et al. (1993); n=206; 1 sem; 1.5mg/kg DIE (CA)
- Stein et al. (1996); n=25; 1 sem; 15-60mg DIE (CA)
- Buttelaar et al. (1996); n=10; 4 sem; 10-20mg DIE (CA)
- Firestone et al. (1998); n=31; 3 sem; 0.5mg/kg DIE (CA)
- Pelham et al. (1999a); n=25; 3 sem; 20-35mg DIE (CA)
- Pelham et al. (1999b); n=21; 2 sem; 0.6mg/kg DIE (CA)
- Pliszka et al. (2000); n=20; 3 sem; 10-50mg/kg DIE (CA)
- Greenhill et al. (2002); n=163; 3 sem; 20-60mg DIE (LA)
- Stein et al. (2003); n=47; 1 sem; 54mg DIE (LA)
- Short et al. (2004); n=22; 4 sem; 10-30mg DIE (CA)
- Chacko et al. (2005); n=36; 6 sem; 1.2mg/kg DIE (CA)
- Pelham et al. (2005); n=36; 1 sem; 5-22mg DIE (LA)
- Wigal et al. (2006); n=165; 70 sem; 22.5mg DIE (LA)
- Childress et al. (2009); n=182; 5 sem; 10-30mg DIE (LA)
- Sonuga-Barke (2009); n=181; 1 sem; 10-60mg DIE (LA)
- Sonuga-Barke (2009); n=174; 1 sem; 10-60mg DIE (LA)
- Stein et al. (2011); n=45; 4 sem; 10-30mg DIE (LA)
- Lee et al. (2011); n=157; 1 sem; 0.5mg/kg DIE (CA)
- Simonoff et al. (2013); n=61; 16 sem; 1mg/kg DIE (LA)

# 3.1. Fig. Geller

Graphique des résultats (PARS)+ Tableau des résultats 2e (MASC)



[Download : Download high-res image \(57KB\)](#)

[Download : Download full-size image](#)

Fig. 3. Pediatric Anxiety Rating Scale total score, repeated measures (in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid anxiety disorder); atomoxetine,  $n = 55$ ; placebo,  $n = 58$ . Atomoxetine versus placebo difference at week 2,  $t_{102} = -2.43$ ; week 4,  $t_{106} = -2.83$ ; week 6,  $t_{100} = -3.00$ ; week 8,  $t_{93} = -3.00$ ; week 10,  $t_{98} = -2.55$ .

PARS-mesures répétées : différence à 10 sem  $t_{98} = -2.55$  ( $p < 0.05$ )

The PARS LOCF analysis for all of the patients indicated significantly greater improvement with atomoxetine versus placebo ( $-4.5$  versus  $-2.4$ , respectively; 95% CI  $-3.68$  to  $-0.52$ ;  $F_{1,144} = 6.90$ ;  $p < .010$ ; effect size = 0.4). Secondary analyses also showed significant improvement in mean total scores for atomoxetine relative to placebo for the MASC, CGI-S, LPS-ADHD-R, and CHQ-PF50 (Table 2).

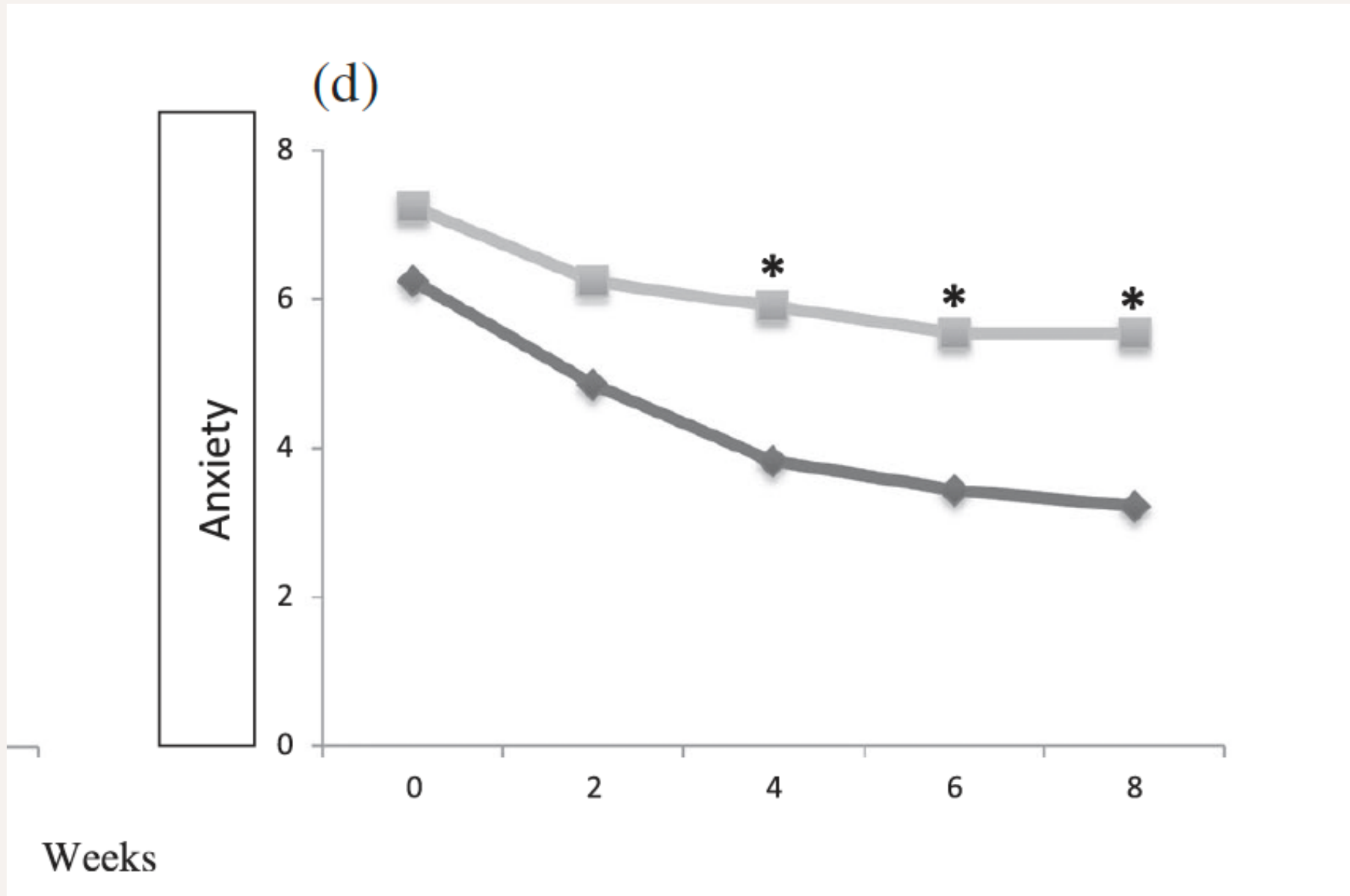
TABLE 2. Secondary Analyses Treatment Comparisons

	Treatment	No.	Baseline		Change		$p^a$
			Mean	SD	Mean	SD	
MASC total score $F_{1,139} = 7.06$	ATX	75	51.8	20.5	-4.6	15.2	.009
	PLA	76	48.3	19.5	2.1	12.8	
CGI-S $F_{1,144} = 9.90$	ATX	78	4.3	1.0	-0.9	1.2	.002
	PLA	78	4.4	0.9	-0.4	1.1	
LPS-ADHD-R total score $F_{1,140} = 9.60$	ATX	76	30.8	9.0	9.5	13.1	.002
	PLA	76	32.1	10.0	3.1	11.6	
CHQ-PF50 Psychosocial summary score $F_{1,140} = 5.67$	ATX	75	29.7	9.9	6.9	12.0	.019
	PLA	77	28.6	10.1	3.3	8.3	

Note: ATX = atomoxetine; PLA = placebo; MASC = Multidimensional Anxiety Scale for Children; CGI-S = Clinical Global Impressions-Severity of Illness; LPS-ADHD-R = Life Participation Scale for ADHD-Revised; CHQ-PF50 = Child Health Questionnaire-Parent-Completed Full Length.



# 4.1. Fig. Snircova Graphique des résultats + Tableau des résultats



**Table 2** CPRS subscale II scores

	Week 0		Week 2		Week 4	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Anxiety						
ATX	6.250	4.625	4.861	3.893	3.833	3.534
MPH	7.242	5.657	6.242	4.624	5.909	4.282
<i>P</i> -value <sup>†</sup>	0.426		0.183		0.031	

<sup>†</sup>*t*-test. ATX, atomoxetine; CPRS, Connors Parent Rating Scale; MPH, methylphenidate.

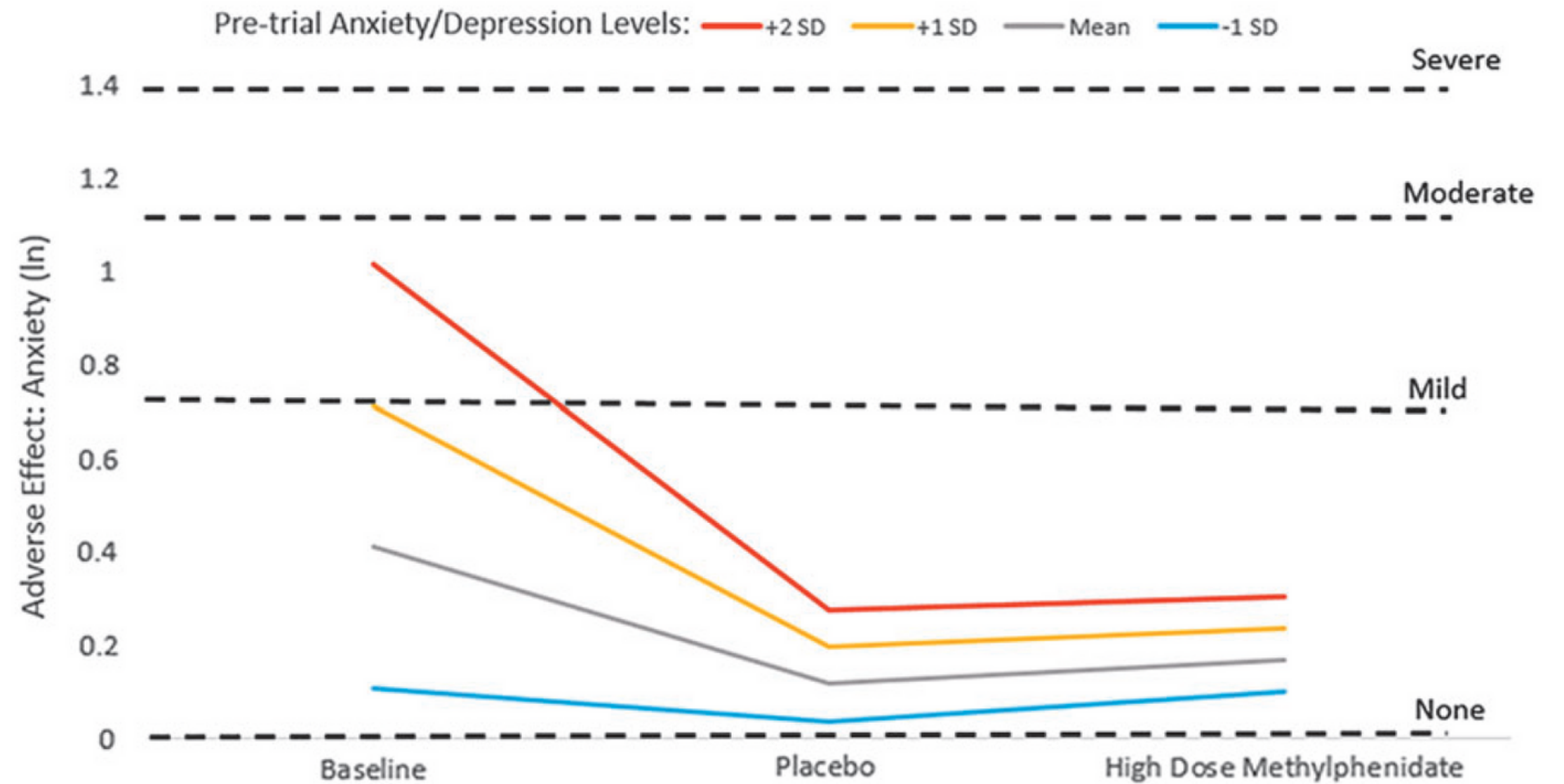
	Week 6		Week 8		rmANOVA
	Mean	SD	Mean	SD	
	3.444	3.333	3.222	3.490	<i>P</i> < 0.0001
	5.545	4.258	5.545	4.258	<i>P</i> = 0.0003
	0.025		0.015		

**Fig. 1** Changes in mean attention-deficit–hyperactivity disorder rating scale revision IV (ADHD-RS-IV) (a) inattention subscale; (b) hyperactivity/impulsivity subscale; (c) global score; and (d) Connors Parent Rating Scale (anxiety) score in patients on (♦) atomoxetine and (■) methylphenidate. \**P* < 0.05; \*\*\**P* < 0.001.



# 5.1. Fig. Froelich

Graphique + Tableau des résultats



**FIG. 1.** Anxiety adverse effect ratings during baseline, placebo, and high dose methylphenidate conditions by level of premedication anxiety/depression symptoms. ln, natural log of adverse effect rating, with dashed lines indicating the ln score that corresponds to adverse effect parent ratings of mild, moderate, and severe. SD, standard deviation.

**TABLE 2. EFFECTS OF BASELINE ANXIETY/DEPRESSION SYMPTOM SCORE, DOSE, DOSE<sup>2</sup>, AND THEIR INTERACTION ON METHYLPHENIDATE ADVERSE EFFECT RATINGS (N= 171)**

AE	Intercept	ANX/DEP main effect (β)	Dose main effect (β)	Dose <sup>2</sup> main effect <sup>a</sup> (β)	Dose comparisons of AE scores	ANX/DEP × dose interaction (β)	ANX/DEP × dose <sup>2</sup> interaction <sup>a</sup> (β)	Interaction deconstruction		
								Effect of ANX/DEP at baseline (β)	Effect of ANX/DEP on placebo (β)	Effect of ANX/DEP on high dose MPH (R)
Anxiety	0.41 <sup>b</sup>	0.06 <sup>b</sup>	-0.46 <sup>b</sup>	0.17 <sup>b</sup>	NI	-0.07 <sup>b</sup>	0.03 <sup>c</sup>	0.06 <sup>b</sup>	0.02 <sup>d</sup>	0.01 <sup>e</sup>
Sadness	0.27 <sup>b</sup>	0.06 <sup>b</sup>	-0.28 <sup>b</sup>	0.14 <sup>b</sup>	NI	-0.08 <sup>b</sup>	0.02 <sup>b</sup>	0.06 <sup>b</sup>	NS	NS

<sup>b</sup> p < 0.0001.  
<sup>c</sup> p < 0.001.  
<sup>d</sup> p < 0.01.  
<sup>e</sup> p < 0.05.

# 6.1. Tab. Griffiths

## Tableau des caractéristiques + Tableau des résultats

Summary of demographic characteristics and baseline clinical scores, and response inhibition and fear identification capacity scores for total sample and those with (+) and without (–) comorbid anxiety. Mean (SD).

	Total sample (n = 116)	ADHD + ANX (n = 38)	ADHD –ANX (n = 78)
Age, mean (SD)	11.29 (2.5)	11.2 (2.7)	11.3 (2.5)
Males, N (%)	91 (78.4)	28 (73.7)	63 (80.8)
<b>ADHD subtype, N (%)</b>			
Inattentive	45 (38.8)	11 (28.9)	34 (43.6)
Hyperactive	4 (3.4)	1 (2.6)	3 (3.8)
Combined	67 (57.7)	26 (68.4)	41 (52.6)
ADHD-RS IV Total/54	36.6 (10.0)	39.4 (9.2)*	35.3 (10.2)*
CPRS-L: Anxious-Shy/90	60.7 (15.1)	69.3 (16.5)*	56.5 (12.4)*

Summary of clinical outcomes after each treatment phase. ADHD-RS, Conners Parent Rating Scale (CPRS) Anxious-Shy and Clinical Global Impressions (CGI) scores were significantly reduced on atomoxetine relative to placebo in the total cohort. Mean (SD) and Cohen's d effect sizes (ES).

		Atomoxetine	Placebo	Cohen's d effect size
ADHD-RS	Total cohort	29.14 (13.1)	33.57 (12.0)	0.35
	ADHD –ANX	27.54 (13.2)	31.48 (11.7)	0.31
	ADHD + ANX ANXANX + +ANX	33.64 (12.2)	38.60 (11.3)	0.46
CPRS Anxiou-s-Shy	Total cohort	56.8 (13.7)	59.6 (14.6)	0.20
	ADHD –ANX	54.66 (12.6)	55.3 (11.7)	0.05
	ADHD + ANX + ANX+ + +ANX + ANX	62.8 (14.8)	70.6 (15.9)	0.51



# 7.1. Tab. Kratochvil

Tableau des résultats

**TABLE 2**  
Summary of Effectiveness Changes from Baseline to End Point

Effectiveness Measure	<i>n</i>	Treatment Group										ANOVA (LOCF)	
		Atomoxetine + Fluoxetine				Atomoxetine + Placebo				95% CI <sup>a</sup>	F		
		Baseline		Change From Baseline		Baseline		Change From Baseline					
		Mean	SD	Mean	SD	<i>n</i>	Mean	SD	Mean			SD	
CGI severity score	113	5.1	0.8	-2.3	1.4	44	5.1	0.7	-1.9	1.3	(-0.84 to 0.03)	3.45	.065
ADHD RS, total <i>T</i> score	113	82.3	11.0	-25.5	14.6	44	83.9	10.6	-21.7	13.3	(-8.57 to 1.01)	2.44	.121
ADHD RS, total score	113	40.5	8.7	-24.0	13.6	44	41.5	8.4	-20.5	12.9	(-8.15 to 0.73)	2.73	.101
Inattentive subscale	113	22.6	4.0	-12.9	7.5	44	22.8	4.1	-10.7	7.1	(-4.83 to 0.09)	3.63	.059
Hyperactive/impulsive subscale	113	17.9	6.5	-11.1	7.2	44	18.7	6.1	-9.9	6.8	(-3.74 to 1.07)	1.21	.274
CDI	81	14.7	8.4	-8.8	8.1	33	14.4	10.9	-5.4	10.0	(-7.02 to -0.11)	4.20	.043
CDRS-R total score	113	44.4	12.5	-20.4	13.6	44	43.9	11.1	-17.6	11.8	(-5.97 to 2.09)	0.91	.342
CDRS-R total <i>T</i> score	113	68.7	14.1	-22.9	15.2	44	68.1	12.4	-19.8	13.3	(-6.71 to 2.35)	0.91	.342
MASC	109	48.1	19.5	-13.4	16.0	42	49.4	20.4	-11.3	19.0	(-8.11 to 3.89)	0.48	.489
MASC total <i>T</i> score	109	53.8	12.3	-8.7	10.3	42	54.6	13.0	-7.5	12.9	(-5.19 to 2.67)	0.40	.527

# 8.1. Tab. Gurkan

## Tableau des résultats

**Table 3.** Change in OC, depressive, state and trait anxiety scores during the three-month MPH therapy

Symptom scores (mean ± SD)	Baseline (visit 1)	First month (visit 2)	Third month (visit 3)	Pairwise comparisons (mean differences ( <i>p</i> ))		
				1–2	2–3	1–3
<b>MOCQ</b>						
<b>Checking</b>	3.82 ± 2.12	3.42 ± 2.56	2.57 ± 2.35	0.16(1.000)	1.08 <sup>#</sup> (0.033)	1.24*(0.001)
<b>Cleanliness</b>	5.09 ± 2.01	4.37 ± 2.10	4.51 ± 3.70	0.41(0.787)	0.00(1.000)	0.41(1.000)
<b>Slowness</b>	2.76 ± 1.45	2.56 ± 1.69	2.89 ± 1.65	0.14(1.000)	−0.22(1.000)	−0.08(1.000)
<b>Doubt</b>	3.73 ± 1.53	3.44 ± 1.58	3.27 ± 1.71	0.32(0.676)	0.22(1.000)	0.54(0.345)
<b>Total</b>	14.02 ± 5.19	12.60 ± 6.09	11.89 ± 6.79	0.89(0.872)	1.19(1.000)	2.08(0.109)
<b>CDI</b>	11.80 ± 5.72	8.70 ± 5.43	8.27 ± 5.24	2.51*(0.001)	0.92(0.828)	3.43*(0.004)
<b>STAI</b>						
<b>State</b>	32.20 ± 6.38	30.02 ± 5.87	28.41 ± 6.60	1.92(0.257)	1.76(0.167)	3.68 <sup>#</sup> (0.033)
<b>Trait</b>	36.36 ± 5.76	33.81 ± 7.42	31.14 ± 6.23	2.46(0.245)	3.05*(0.005)	5.51*(0.000)

STAI: State Trait Anxiety Inventory.

\**p* < 0.017 (with the Bonferroni correction); <sup>#</sup>*p* < 0.05.

# 9.1. Khodoruth et al

Évaluation des biais

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
<b>Kratochvil et al. (2005)</b>	+	+	+	+	+	+
<b>Geller et al. (2007)</b>	+	+	+	+	!	+
<b>Snircova et al. (2015)</b>	!	!	+	-	!	!
<b>Griffiths et al. (2018)</b>	+	!	+	+	+	+