



Hyperactivité et inattention (TDAH)

Mise à jour : Mai 2023

Éditeur au développement du thème :

Russell Schachar, M.D., University of Toronto, Canada

Table des matières

Synthèse	4
----------	---

TDAH et neuroscience	8
----------------------	---

¹HICRAN DOĞRU, M.D., ²F. XAVIER CASTELLANOS, M.D., ³SAMUELE CORTESE, M.D., PH.D., ⁴YUTA Y AOKI, M.D., PH.D., DÉCEMBRE 2021

Cognition et trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité	18
---	----

NANDA ROMMELSE, PH.D., JUIN 2010

Les contributions génétiques au TDAH	25
--------------------------------------	----

JOANNA MARTIN, PH.D., AVRIL 2023

Enfants présentant un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité : épidémiologie, comorbidité et évaluation	34
---	----

ALICE CHARACH, M.SC., M.D., AVRIL 2020

Le traitement du TDAH	44
-----------------------	----

¹MEGHAN MILLER, M.A., ²STEPHEN P. HINSHAW, PH.D., SEPTEMBRE 2019

Synthèse

Est-ce important?

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental qui se caractérise par un niveau d'agitation, d'impulsivité et d'inattention constant et atypique qui empêche l'enfant de fonctionner normalement dès son jeune âge. Il existe trois catégories de TDAH selon le genre de comportements les plus manifestes : 1) principalement inattentif 2) hyperactif-impulsif; et 3) une combinaison des deux. Ce trouble est diagnostiqué lorsque l'enfant présente des symptômes qui le touchent dans plus d'une sphère de la vie, par exemple à l'école, à la maison ou dans la communauté. On estime que le TDAH touche de 5 à 10 % des enfants d'âge scolaire dans le monde entier et on observe un plus haut taux de prévalence chez les garçons que chez les filles. Dans 50 à 66 % des cas, le TDAH tend à être concomitant avec d'autres troubles psychiatriques ou développementaux (p. ex., anxiété, troubles de l'humeur, difficultés d'apprentissage ou langagiers, problèmes comportementaux et troubles du sommeil). Le TDAH persiste souvent à l'âge adulte.

Chez les enfants, les symptômes du TDAH et ses troubles concomitants nuisent à leur fonctionnement et à leur comportement à l'école, ce qui se traduit par des taux plus faibles d'achèvement des études secondaires. Les symptômes peuvent également perturber les relations avec les membres de la famille et les pairs. Avec l'âge, ces personnes sont plus susceptibles d'éprouver des difficultés en matière d'emploi, de relations et de santé physique et mentale. Les adultes ayant eu des antécédents de TDAH pendant l'enfance présentent des risques plus élevés d'hospitalisation psychiatrique et d'incarcération, de divorce, de comportements sexuels et de conduite à risque, de visites accrues aux urgences, de blessures graves et de décès. En somme, le TDAH constitue un problème de santé publique important et peut engendrer des coûts personnels et sociaux élevés.

Que savons-nous?

On estime que le TDAH est causé par une interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Les symptômes de ce trouble sont fortement héréditaires (76 %) et les nouvelles découvertes impliquent des variants génétiques qui jouent un rôle clé dans le

développement du cerveau.

Des études indiquent par ailleurs que le TDAH partage des facteurs de risque génétiques avec d'autres affections comme l'autisme, la dépression et le diabète. De plus, les connaissances en neurosciences ont démontré sans équivoque que le cerveau des enfants atteints de TDAH diffère de celui des enfants en bonne santé. Parmi les facteurs de risque environnementaux, les chercheurs ont noté l'influence négative de la consommation de tabac et d'alcool de la mère pendant la grossesse, de la dépression maternelle, du faible poids à la naissance, des mauvaises pratiques parentales et du fait de vivre dans un quartier défavorisé.

Les enfants atteints d'un TDAH éprouvent plus de problèmes scolaires que leurs camarades de classe en raison de leurs difficultés neurocognitives et de leur comportement. Le TDAH est souvent lié à des déficits des fonctions exécutives (p. ex., la planification, l'organisation, le fait de porter attention aux détails importants et de refréner ses impulsions). Par conséquent, les enfants chez qui ce trouble est diagnostiqué ont davantage tendance à présenter des difficultés d'apprentissage ou langagiers. Des résultats obtenus à partir d'études examinant le fonctionnement du cerveau suggèrent que le TDAH est lié à une activité atypique dans le cortex frontal, la zone du cerveau responsable des processus cognitifs. Cela dit, il est important de noter que seulement un sous-groupe d'enfants d'âge scolaire aux prises avec un TDAH (30 %) présente des faiblesses sur le plan des fonctions exécutives, ce qui suggère que ces déficiences ne sont ni obligatoires ni suffisantes pour expliquer le trouble.

Que peut-on faire?

Diagnostic

C'est habituellement chez les enfants d'âge scolaire que l'on diagnostique le TDAH et qu'on traite le trouble. Cependant, la présence de symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou d'inattention au cours des années précédant l'entrée à l'école est considérée comme essentielle dans l'établissement du diagnostic. Une observation directe de l'enfant peut donner une idée du diagnostic qui sera établi, mais même l'enfant qui présente le plus de symptômes peut être calme et attentif dans un environnement auquel il n'est pas habitué, comme chez le médecin. Les évaluations devraient donc se concentrer avant tout sur une description qui tient compte du comportement de l'enfant à la maison, à l'école et lorsqu'il joue depuis son enfance jusqu'au jour de l'évaluation. Normalement, un entretien avec un spécialiste clinique donne l'occasion de

discuter de la façon dont les parents et les enseignants ont réagi aux difficultés de l'enfant et de définir les stratégies qui ont fonctionné et celles qui ont échoué. Les évaluations ne devraient pas seulement porter sur les symptômes du TDAH; on devrait également tenter d'en apprendre sur les symptômes liés au trouble qui peuvent aussi être manifestés, comme l'anxiété, les troubles de l'humeur et les problèmes de comportement. Les parents ne savent pas toujours à quel point les situations stressantes peuvent troubler leur enfant. Un entretien effectué directement avec l'enfant peut donc être important dans le cadre de l'évaluation. Les troubles concomitants constituent un point important dans le traitement et leur présence peut influencer sur l'efficacité de la thérapie.

Plusieurs cliniciens considèrent que les échelles d'évaluation complétées par les parents et les enseignants sont utiles dans le processus de diagnostique, car elles permettent d'obtenir une description du comportement de l'enfant qui peut facilement être comparée aux normes d'âge. Certains enfants affichant des niveaux élevés d'agitation, d'inattention et d'impulsivité accusent un retard de développement ou éprouvent des problèmes médicaux qui doivent être relevés au cours de l'évaluation. Les enfants ayant des problèmes d'apprentissage peuvent présenter des symptômes à l'école et lorsqu'ils font leurs devoirs parce qu'ils ont de la difficulté avec la matière. D'autres peuvent manifester des symptômes seulement à la maison, ce qui tend à révéler la présence d'un problème social, environnemental ou lié à des pratiques parentales. Il peut être très difficile de déterminer quel enfant éprouve des difficultés d'apprentissage particulières lorsqu'on se trouve chez le médecin. Par conséquent, une consultation avec un psychologue scolaire peut s'avérer efficace pour obtenir une vue d'ensemble des forces et des difficultés de l'enfant.

Interventions

Les traitements actuels du TDAH qui sont fondés sur les données probantes comprennent des traitements pharmacologiques et des interventions comportementales. Les stimulants (tels que le méthylphénidate, p. ex., RitalinMC), dont les formes de préparations à action brève ou prolongée diffèrent, jouent un rôle important dans le traitement du TDAH. Plus récemment, on a aussi vu apparaître sur le marché des médicaments non stimulants, comme l'atomoxétine. Ces médicaments peuvent aider un grand nombre de personnes touchées en leur permettant d'améliorer leur attention, la maîtrise de leurs impulsions et de réduire leur niveau d'activité. Les interventions comportementales intensives au cours desquelles on enseigne à la fois la maîtrise

de soi à l'enfant et des stratégies parentales aux parents représentent aussi une méthode efficace. Une attention parentale positive, des récompenses pour les comportements souhaités et des conséquences négatives suite aux mauvais comportements (par ex., interdire aux autres enfants de jouer avec leur jouet favori) sont les procédures recommandées dans les traitements comportementaux. Les enseignants peuvent aussi appliquer des stratégies similaires dans leur classe.

Les données accessibles indiquent que les meilleures interventions sont celles où l'on combine la médication à des interventions comportementales et à des programmes scolaires axés sur le comportement et l'apprentissage. Ces traitements doivent être intensifs et de longue durée si l'on désire obtenir des résultats optimaux.

Cela étant dit, les effets de ces traitements actuellement ne sont pas maintenus à long terme et ont tendance à ne pas être généralisés à tous les milieux. Plus de recherches examinant les facteurs (individuels et contextuels) affectant l'évolution des traitements devraient être menées pour améliorer leurs bénéfices à long terme et dans différents contextes.

TDAH et neuroscience

¹Hicran Dođru, M.D., ²F. Xavier Castellanos, M.D., ³Samuele Cortese, M.D., Ph.D., ⁴Yuta Y Aoki, M.D., Ph.D.

¹Chercheuse indépendante, États-Unis, ²Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, États-Unis, ^{2,3}NYU Grossman School of Medicine, États-Unis, ³Centre of Innovation in Mental Health, University of Southampton, Royaume-Uni, ⁴Medical Institute of Developmental Disabilities Research, Showa University, Tokyo, Japon

Décembre 2021

Introduction

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neuropsychiatrique de l'enfance très courant qui toucherait, selon les estimations, 5 à 10 % des enfants d'âge scolaire dans le monde.¹ En raison des symptômes de base du TDAH et des troubles psychiatriques généralement concomitants, les personnes vivant avec un TDAH risquent de présenter plus de problèmes sur les plans cognitif, scolaire, comportemental, émotionnel et social.

¹ C'est pourquoi le TDAH représente un lourd fardeau psychologique et psychiatrique pour l'individu, sa famille et la communauté.²

Problèmes

- Actuellement, le diagnostic du TDAH repose sur un ensemble de critères,¹ une méthode controversée pour sa nature subjective.
- Les personnes vivant avec un TDAH sont hétérogènes d'un point de vue phénoménologique, ce qui est source de confusion dans les milieux cliniques et de recherche.
- L'expression des symptômes varie en fonction du stade de développement de l'enfant et des contextes sociaux et scolaires.³
- Aujourd'hui, la classification ne prend pas suffisamment en compte les différences de développement comme symptômes.
- Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement curatif à long terme.⁴
- Le choix du traitement se fait encore en fonction de l'expérience personnelle et des essais empiriques.⁴

Sujet

Les observations du domaine émergent des neurosciences pédiatriques commencent à déterminer les principes physiologiques du fonctionnement et du dysfonctionnement du cerveau.⁵ Ces avancées devraient permettre de reconnaître objectivement les patients avec des « manifestations » de TDAH et de développer des traitements de nature physiopathologique pour aboutir à *terme* à une psychiatrie de précision.⁶

Contexte de la recherche

Les contributions les plus bénéfiques à la compréhension du TDAH proviendront probablement d'un cadre de recherche translationnelle multidisciplinaire comprenant la physiologie, la psychologie, la neurologie, la psychiatrie, la bio-informatique, la neurogénétique, la biologie cellulaire et moléculaire et la neuroscience des systèmes.

Questions clés pour la recherche

Parmi les questions susceptibles d'être étudiées par les méthodes des neurosciences, les suivantes sont essentielles :

1. Le cerveau des personnes avec un TDAH est-il morphologiquement différent de celui des personnes sans TDAH?
2. Le cerveau des personnes avec un TDAH fonctionne-t-il différemment?
3. La neurochimie du cerveau des personnes avec un TDAH est-elle différente?
4. Quelles sont les causes des dysfonctionnements sous-jacents?
5. Quelles sont les trajectoires développementales d'une structure et d'un fonctionnement anormal du cerveau?

Résultats récents de la recherche

Le cerveau des personnes avec un TDAH est-il différent morphologiquement?

Des études en neuroimagerie à grande échelle ont commencé à s'intéresser à la structure du

cerveau en relation avec le TDAH avec une efficacité statistique appropriée. Le consortium Enhancing Neuro-Imaging Genetics Through Meta-Analyses (ENIGMA) a comparé 1 713 patients avec un TDAH avec 1 429 participants sans TDAH et a révélé que les personnes avec un TDAH avaient un volume intracrânien considérablement plus faible (Cohen's $d=-0,10$) après ajustement de l'âge, du sexe et de l'emplacement.⁷ De plus, au niveau du groupe, il a été révélé que les personnes avec un TDAH avaient un volume plus faible au niveau de l'**amygdale** ($d=-0,19$), du **noyau accumbens** ($d=-0,15$), du **noyau caudé** ($d=-0,11$), de l'hippocampe ($d=-0,11$) et du **putamen** ($d=-0,11$), même après ajustement des covariables, dont le volume intracrânien.

Une étude ENIGMA-ADHD ultérieure menée dans 36 centres a révélé que la surface corticale était inférieure, notamment dans les régions frontale, **cingulaire** et temporale; la surface totale présentant l'effet le plus important (Cohen's $d=-0,21$). L'épaisseur corticale du gyrus fusiforme et du pôle temporal était également inférieure à celle des témoins.⁸

Les méta-analyses traditionnelles de morphométrie à base de voxel ont révélé une réduction du volume de matière grise dans le cortex orbitofrontal ventromédian et les **ganglions de la base** droits, y compris le globus pallidus, le putamen et le noyau caudé.^{9,10}

Une méta-analyse des études d'IRM de diffusion a révélé une anisotropie fractionnelle à la fois plus élevée et plus faible dans plusieurs voies de la substance blanche (faisceau fronto-occipital inférieur droit, faisceau longitudinal inférieur gauche); la connexion interhémisphérique atypique dans le **corps calleux** étant la constatation la plus courante.¹¹

Le cerveau des personnes avec un TDAH fonctionne-t-il différemment?

Les recherches en imagerie fonctionnelle sur le TDAH sont trop étendues pour être explorées en détail ici. Nous présenterons les résultats des principales synthèses et méta-analyses systématiques disponibles.

Une méta-analyse de 55 études d'IRMf basées sur des tâches de contrôle inhibiteur et de mémoire de travail et d'attention a révélé une sous-activation des réseaux d'attention frontostriataux, frontopariétaux et ventraux, et une hyperactivation des systèmes somatomoteurs et visuels.¹² Il est intéressant de noter que ces résultats reflètent, en général, l'anatomie impliquée par les études d'imagerie structurelle.

Par ailleurs, des anomalies fonctionnelles dans le réseau du mode par défaut¹³ et le réseau cingulo-operculaire¹⁴ ont également été signalées chez les personnes atteintes de TDAH. Une récente étude longitudinale a démontré qu'une plus mauvaise réponse aux stimulus était étroitement associée à une augmentation atypique de la connectivité fonctionnelle de l'état de repos cingulo-operculaire avec l'âge.¹⁵ On pense que les stimulants jouent un rôle dans la stabilisation de ces réseaux.

Les méta-analyses de données EEG ont également révélé des différences chez les personnes avec un TDAH, telles qu'une élévation du rapport thêta/bêta¹⁶ et des différences liées à l'âge dans l'activité des ondes lentes, qui étaient significativement plus élevées dans la petite enfance et plus faibles à la fin de l'enfance/à l'adolescence chez les personnes vivant avec un TDAH par rapport aux témoins, avec un point de basculement à 10 ans.¹⁷

Dans l'ensemble, les résultats structurels et fonctionnels suggèrent des anomalies étendues englobant de multiples structures cérébrales et une connectivité fonctionnelle atypique affectant de multiples réseaux cérébraux à grande échelle.

1) La neurochimie du cerveau des personnes avec un TDAH est-elle différente?

Les résultats empiriques des études neurobiologiques suggèrent que, plutôt que des changements dans un système de neurotransmetteurs au niveau moléculaire, le trouble a été lié à des dysfonctionnements dans divers systèmes, y compris les voies dopaminergiques, adrénnergiques, sérotoninergiques et **cholinergiques**.¹⁸

En outre, des études de spectroscopie par résonance magnétique ont montré une altération de la signalisation glutamatergique (**glutamate**, glutamine et **GABA**) dans les voies fronto-striatales.¹⁹

2) Quelles sont les causes de ces dysfonctionnements supposés?

Le TDAH est hautement héréditaire (héritabilité ~ 0,74)²⁰ et il est probable que de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux y contribuent. Les premiers loci pangénomiques significatifs ont permis d'identifier plusieurs variantes génétiques, chacune ayant un faible effet sur le risque de TDAH.²¹ Une méta-analyse récente a mis en cause plusieurs gènes à risque (ADGRL3, ANKK1, BAIAP2, DAT1, DRD4, LRP5, LRP6 et SNAP25), mais leur fonctionnement

reste peu clair.²²

Une méta-analyse a classé les corrélats environnementaux du TDAH comme suit : 1) exposition à des substances toxiques (plomb, tabagisme maternel, utilisation maternelle d'acétaminophène ou de valproate, etc.), 2) carences en nutriments (fer, oméga-3, vitamine D, etc.), 3) événements survenus pendant la grossesse et la naissance (prématurité ou faible poids à la naissance) et 4) privation, infection, pauvreté, stress et traumatisme,²² bien que ces facteurs soient contributifs et non diagnostiques.

3) Quelles sont les trajectoires développementales des anomalies du cerveau?

Une méta-analyse a montré que les anomalies structurelles les plus importantes et reproductibles dans le TDAH sont situées dans les ganglions de la base.²³ Les changements structurels sont particulièrement marqués chez les populations non traitées.²⁴ Il a été suggéré qu'il existait une relation entre l'effet de l'âge, l'utilisation de médicaments stimulants et la normalisation des anomalies structurelles.²³ Cependant, une étude de suivi a révélé des anomalies dans les voies de la substance blanche qui relient diverses régions impliquées dans les fonctions sensorimotrices et les fonctions cognitives supérieures, indépendamment du statut de rémission à l'âge adulte.²⁵

De plus, l'absence d'antécédents de TDAH dans l'enfance dans 90 % des cas de TDAH adulte²⁶ a soulevé des questionnements sur la nature syndromique du TDAH adulte et sur sa continuité par rapport au trouble neurodéveloppemental.²⁷

Lacunes de la recherche

- Comment les anomalies de la connectivité structurelle et fonctionnelle sont-elles liées?
- À quels stades du développement les perturbations des réseaux neuronaux apparaissent-elles et se manifestent-elles clairement?
- Comment comprendre au mieux les interactions entre les gènes et les variables environnementales (biopsychosociales)?
- Comment divers facteurs étiologiques conduisent-ils à des anomalies neuronales?
- Comment conceptualiser la dysrégulation des émotions dans le TDAH?

- Quels sont les avantages potentiels des interventions basées sur la physiopathologie?
- Existe-t-il un seuil précis pour le diagnostic par approche transdiagnostique des relations entre le TDAH et le cerveau? Les algorithmes d'apprentissage automatique peuvent-ils saisir des dimensions spécifiques de la psychopathologie liée au TDAH dans des ensembles de données de neuroimagerie?

Conclusions

Des découvertes en neurosciences ont clairement démontré que le cerveau des enfants atteints de TDAH diffère de celui des enfants sans TDAH. Les recherches sur les bases neurobiologiques du TDAH visent à mieux comprendre les modifications du circuit cérébral associées à l'étiologie, à la pathophysiologie et à la réponse au traitement, et à développer des cibles thérapeutiques neurales spécifiques à la maladie. Les approches multimodales et les méga-analyses qui intègrent des données génétiques, d'imagerie et phénotypiques sont particulièrement importantes. Celles-ci reflètent l'adoption croissante de la science ouverte et des meilleures pratiques en matière de production de rapports.

Bien que des obstacles techniques et méthodologiques subsistent, les bases génétiques des dysfonctionnements du TDAH et l'interaction des facteurs environnementaux sont de plus en plus mis en évidence. Des études longitudinales complexes et coûteuses ont commencé à révéler le fonctionnement des voies de développement des anomalies cérébrales et leurs relations avec les symptômes du TDAH. Au fur et à mesure que ces éléments se préciseront, le domaine disposera de meilleurs moyens pour élaborer des interventions auprès des personnes vivant avec un TDAH fondées sur l'étiopathophysiologie pouvant être efficaces à long terme.

Implications pour les parents, les services et les politiques

Bien que les neurosciences aient contribué à faire progresser nos connaissances sur l'étiopathophysiologie du TDAH, nous n'avons pas encore trouvé de marqueurs neurobiologiques sensibles et spécifiques. Cependant, la recherche dans ce domaine a surtout commencé à adopter une « approche au niveau du groupe » et la modélisation normative pourrait faire avancer la psychiatrie de précision.²⁸

Les travaux futurs se concentreront principalement sur les caractéristiques biologiques et cognitives du trouble,²⁹ en améliorant le diagnostic comportemental du TDAH et en préparant ainsi le terrain pour l'élaboration de nouveaux traitements faisant appel à des technologies basées sur les biomarqueurs sur le long long terme, comme décrit dans le projet Research Domain Criteria du National Institute on Mental Health aux États-Unis.³⁰ L'approche dimensionnelle permet une évaluation plus large des forces et des besoins potentiels de l'enfant, et vise à faciliter l'établissement d'un lien entre les comportements et les symptômes, et ses mécanismes cérébraux et circuits neuronaux sous-jacents. Il faudra du temps pour atteindre ces objectifs ambitieux. En attendant, les parents et les professionnels doivent continuer à collaborer pour comprendre et soutenir le développement de chaque enfant, dans l'objectif de minimiser les séquelles les plus sévères du TDAH, notamment durant l'adolescence.³¹

Références

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
2. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(suppl 1):i2-i7. doi:10.1136/ADC.2004.059006
3. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJ, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews. Disease Primers* 2015;1:15020. doi:10.1038/nrdp.2015.20
4. Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. Ropper AH, ed. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(11):1050-1056. doi:10.1056/NEJMra1917069
5. Castellanos FX. A biased perspective on brain imaging of ADHD. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(8):694-700. doi:10.1176/appi.ajp.2021.21060609
6. Cortese S. Setting the foundations of developmental precision psychiatry for ADHD. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(8):677-679. doi:10.1176/appi.ajp.2021.21050549

7. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):310-319. doi:10.1016/S2215-0366(17)30049-4
8. Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, et al. Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(7):531-542. doi:10.1176/APPI.AJP.2019.18091033
9. Lukito S, Norman L, Carlisi C, Radua J, Hart H, Simonoff E, Rubia K. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychological Medicine*. 2020;50(6):894-919. doi:10.1017/S0033291720000574
10. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(11):1154-1163. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11020281
11. Aoki Y, Cortese S, Castellanos FX. Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. 2018;59(3):193-202. doi:10.1111/JCPP.12778
12. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, Castellanos FX. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(10):1038-1055. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11101521
13. Sutubasi B, Metin B, Kurban MK, Metin ZE, Beser B, Sonuga-Barke E. Resting-state network dysconnectivity in ADHD: A system-neuroscience-based meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2020;21(9):662-672. doi:10.1080/15622975.2020.1775889
14. Cortese S, Aoki YY, Itahashi T, Castellanos FX, Eickhoff SB. Systematic review and meta-analysis: resting-state functional magnetic resonance imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2021;60(1):61-75. doi:10.1016/j.jaac.2020.08.014

15. Norman LJ, Sudre G, Bouyssi-Kobar M, Sharp W, Shaw P. A longitudinal study of resting-state connectivity and response to psychostimulant treatment in ADHD. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(8):744-751. doi:10.1176/appi.ajp.2021.20091342
16. Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: A Meta-Analysis. *Journal of Attention Disorders*. 2012;17(5):374-383. doi:10.1177/1087054712460087
17. Biancardi C, Sesso G, Masi G, Faraguna U, Sicca F. Sleep EEG microstructure in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2021;44(7). doi:10.1093/sleep/zsab006
18. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *European Journal Of Paediatric Neurology*. 2012;16(5):422-433. doi:10.1016/j.ejpn.2012.01.009
19. Naaijen J, Lythgoe DJ, Amiri H, Buitelaar JK, Glennon JC. Fronto-striatal glutamatergic compounds in compulsive and impulsive syndromes: A review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015;52:74-88. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.02.009
20. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 2018;24(4):562-575. doi:10.1038/s41380-018-0070-0
21. Demontis D, Walters RK, Martin J, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*. 2018;51(1):63-75. doi:10.1038/s41588-018-0269-7
22. Faraone S V., Banaschewski T, Coghill D, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2021;128:789-818. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.022
23. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal*

of Psychiatry. 2011;168(11):1154-1163. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11020281

24. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(2):114-126. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x
25. Cortese S, Imperati D, Zhou J, et al. White matter alterations at 33-year follow-up in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2013;74(8):591-598. doi:10.1016/j.biopsych.2013.02.025
26. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, et al. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(10):967-977. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14101266
27. Castellanos FX. Is adult-onset ADHD a distinct entity? *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(10):929-931. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15070988
28. Marquand AF, Rezek I, Buitelaar J, Beckmann CF. Understanding heterogeneity in clinical cohorts using normative models: beyond case-control studies. *Biological Psychiatry*. 2016;80(7):552-561. doi:10.1016/j.biopsych.2015.12.023
29. Cortese S, Coghill D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *Evidence-Based Mental Health*. 2018;21(4):173-176. doi:10.1136/ebmental-2018-300050
30. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(4):395-397. doi:10.1176/APPI.AJP.2014.14020138
31. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MAR, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of General Psychiatry*. 2012;69(12):1295. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.271

Cognition et trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Nanda Rommelse, Ph.D.

Centre médical universitaire St. Radboud, Département de psychiatrie, Pays-Bas

Juin 2010

Introduction

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est caractérisé par une triade de symptômes : l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité.¹ Ce dysfonctionnement est fortement héritable et touche de 3 à 5 % des enfants d'âge scolaire.^{2,3} Au cours des dernières décennies, les problèmes cognitifs associés au TDAH ont fait l'objet de nombreuses études. La cognition peut être définie comme l'acquisition de connaissances et la compréhension, ce qui englobe notamment la pensée, le rappel, la mémorisation, le jugement et la résolution de problèmes.

Sujet

Plusieurs modèles étiologiques ont été proposés dans lesquels on tentait de combiner les résultats des anomalies biologiques et cognitives souvent associées au TDAH. Tous les modèles cognitifs indiquent que les déficits des fonctions exécutives (FE) sont l'une des principales caractéristiques du TDAH. Les FE ont été définies comme étant les « capacités qui permettent à une personne d'adopter avec succès un comportement autonome et intéressé dans un but donné. »⁴ De nombreuses études réalisées auprès de sujets présentant un TDAH ont révélé des déficiences sur le plan des FE, les problèmes relatifs à l'inhibition et à la mémoire de travail étant parmi les plus communs.⁵ Les déficits des FE sont fortement liés à des anomalies dans l'*aire préfrontale* et les *circuits fronto-sous-corticaux* chez les sujets atteints d'un TDAH.^{6,7}

Problèmes

Même si la plupart des modèles causaux du TDAH incluent les déficits des FE parmi les facteurs importants, on ignore en fait si et, le cas échéant, dans quelle mesure, les FE *causent* le TDAH. Autrement dit, le TDAH étant un dysfonctionnement fortement héritable, les FE déficitaires sont-ils des traits héritablement qui augmentent les risques de développer un TDAH et dans quelle proportion

de patients sont-ils considérés comme un facteur de causalité?

Questions clés pour la recherche

Pour déterminer si les déficits des FE ont un lien de causalité avec le TDAH, il est essentiel de se pencher sur les deux questions suivantes :

- Comme le TDAH est fortement héritable, les problèmes relatifs aux FE sont-ils aussi transmissibles et liés aux mêmes gènes que le TDAH?
- Quelle proportion d'enfants présentant un TDAH souffre également de problèmes liés aux FE?

Résultats d'études récentes

Les problèmes liés aux FE sont-ils héritables et sont-ils associés aux mêmes gènes que le TDAH?

Une première étape nécessaire pour déterminer si les déficits des FE sont héritables consiste à examiner ces fonctions chez des jumeaux. Les études sur les jumeaux permettent de distinguer l'influence de l'héritabilité de celle du milieu sur les FE. Plusieurs recherches sur les jumeaux ont porté sur la performance à des tâches exécutives.¹²⁻¹⁶ À 5 et à 12 ans, environ 50 % de la performance à diverses épreuves exécutives semblait attribuable à des facteurs génétiques.¹⁶ D'autres travaux ont obtenu des résultats semblables (autour de 40 à 50 %),^{12,13,15} suggérant que les aptitudes liées aux FE sont moyennement héritables. De plus, les facteurs génétiques semblent être un important médiateur de la *stabilité* des fonctions exécutives au cours de l'enfance.¹⁴

Dans un deuxième temps, pour déterminer si les déficits des FE sont héritables et liés aux mêmes gènes que le TDAH, il faut examiner la performance des proches des personnes présentant un TDAH à des épreuves exécutives, ce qui permet de mettre en lumière le caractère familial des déficits des FE en lien avec le TDAH. Les frères et sœurs, par exemple, ont en commun environ 50% de leurs gènes. Il est donc très probable que les frères et les sœurs d'un enfant qui présente un TDAH mais qui, eux, n'en sont pas atteints portent en eux les gènes de risque associés au TDAH sans toutefois qu'ils ne s'expriment sous la forme de phénotypes du TDAH. Si les déficits des FE sont en fait reliés au TDAH par les gènes familiaux, les membres de la fratrie qui ne présentent pas de TDAH devraient avoir les mêmes déficits des FE, sans doute dans une moindre mesure, que ceux qui en sont atteints.

Plusieurs études ont porté sur les FE au sein de familles touchées par le TDAH et les résultats appuient l'hypothèse selon laquelle les déficits des FE sont familiaux et présents (dans une moindre mesure) chez les proches des sujets présentant un TDAH mais qui, eux, n'en sont pas atteints.^{5,17-21} Des études axées sur certaines fonctions exécutives comme l'inhibition ou le contrôle de l'interférence ont également produit des données prometteuses révélant que les proches qui ne présentaient pas de TDAH avaient de légères lacunes dans ce domaine et avaient obtenu des résultats semblables entre eux.²²⁻²⁶ Ces données laissent supposer que les déficits des FE sont familiaux. Bien qu'elles ne suffisent pas pour affirmer que les problèmes liés aux FE sont héréditaires, elles ne contredisent toutefois pas cette hypothèse.

Une dernière étape pour déterminer si les déficits des FE sont liés aux mêmes gènes que le TDAH consiste à examiner la performance exécutive en lien avec les gènes candidats du TDAH et/ou à utiliser la performance exécutive dans une analyse de liaison fondée sur l'arbre généalogique du TDAH. Ces deux stratégies ont rarement été utilisées parce qu'il faut recourir à de grands échantillons si l'on veut avoir suffisamment de données pour procéder à des analyses. Les résultats préliminaires semblent indiquer que les *polymorphismes* d'un gène (le gène *récepteur dopaminergique D4*) souvent répliqués en lien avec le TDAH sont en fait aussi liés aux FE.^{15,27-30}

Une analyse de liaison a permis d'identifier un signal de liaison important trouvé sur le chromosome 13q12.11 dans l'ensemble du génome en utilisant une mesure exécutive (mémoire de travail verbale) dans l'arbre généalogique de familles touchées par le TDAH, ce qui laisse entendre que les gènes à cet emplacement peuvent avoir une incidence à la fois sur le TDAH et sur les aptitudes liées aux FE.³¹ De plus, une autre analyse de liaison a mis en évidence une région du chromosome 3q13 qui est aussi liée à une mesure composite des FE et aux symptômes d'inattention du TDAH, ce qui porte à croire que ces déficits des FE peuvent être reliés aux mêmes gènes que ceux du TDAH.³²

Quel pourcentage d'enfants présentant un TDAH éprouve des difficultés avec les FE?

Le pourcentage d'enfants ayant des problèmes de FE varie fortement selon la façon dont on définit le déficit des FE.⁸ Actuellement, il n'y a pas de consensus à ce sujet, mais la plupart des définitions précisent que la performance doit être en deçà du 10^e centile d'un groupe témoin pour au moins une, deux ou trois tâches exécutives. Dans l'ensemble, les enfants présentant un TDAH ont presque toujours de moins bons résultats que ceux du groupe témoin lorsque leurs fonctions exécutives sont évaluées. Par contre, sur le plan individuel, une certaine proportion d'enfants atteints d'un TDAH a de meilleurs résultats qu'une proportion d'enfants du groupe témoin.⁹

Autrement dit, ce ne sont pas tous les enfants présentant un TDAH qui ont des déficits en matière de FE. Des faiblesses sur le plan des FE ne sont ni suffisantes, ni obligatoires pour expliquer tous les cas de TDAH.⁹ En fait, d'autres fonctions cognitives, des problèmes liés à la motivation, ou, dans certains cas, la réaction devant des difficultés dans le milieu familial ou avec les pairs peuvent avoir un lien avec le TDAH.^{10,11} Le tiers des enfants ayant un déficit des FE assez grave, présente par des lacunes dans au moins trois des mesures des FE.¹¹

Lacunes de la recherche

Afin de déterminer si les déficits des FE décelés chez une proportion de sujets atteints de TDAH sont la cause de ce trouble chez ces personnes, les chercheurs doivent adopter un cadre plus exhaustif que celui qui a été utilisé jusqu'à maintenant. En effet, seulement quelques-unes des études ont examiné les FE dans un contexte familial et la plupart des recherches ne disposaient pas de données suffisantes pour permettre des analyses génétiques fiables. De plus, le fait que les données peuvent difficilement être comparées entre elles parce que des tâches et des méthodes différentes ont été utilisées pour analyser les mêmes FE constitue un problème plus sérieux encore, qui devient particulièrement épineux lorsqu'on essaie de combiner les résultats de différents lieux de recherche en vue d'accroître l'efficacité statistique des analyses génétiques. C'est pourquoi il est nécessaire, pour déterminer si les déficits des FE relevés chez une proportion de patients présentant un TDAH sont à la source de ce trouble, d'administrer des épreuves exécutives valides et fidèles pour lesquels des données normatives et d'héritabilité sont disponibles. L'utilisation systématique de ces épreuves standard (« golden standards ») permettrait de combiner des échantillons de divers lieux de recherche, ce qui faciliterait grandement la comparaison des données et conférerait une plus grande valeur aux analyses génétiques, conduisant ainsi à des résultats plus fiables qui pourraient, espérons-le, être mis à profit dans la pratique clinique.

Conclusions

La performance à des tâches exécutives est moyennement héritable et les facteurs génétiques semblent être un important médiateur de *stabilité* des FE pendant l'enfance. Il existe un lien entre les déficits des FE et le TDAH au sein d'une famille et ces déficits sont possiblement reliés, tout comme le TDAH, au récepteur dopaminergique D4. Autrement dit, les déficits des FE attribuables (en partie) aux gènes pourraient *causer* le TDAH. Toutefois, seulement un sous-groupe des sujets présentant un TDAH (environ 30%) a des problèmes de FE moyennement graves, ce qui permet

de penser que les faiblesses sur ce plan ne sont ni nécessaires, ni suffisantes pour causer tous les cas de TDAH.

Implications : parents, services et politiques

Les tests cognitifs ne sont toujours pas suffisamment sensibles et spécifiques pour être utilisés de façon courante dans le diagnostic du TDAH. Il faut donc continuer à appuyer le diagnostic sur ce que disent les parents et les enseignants (ou le sujet lui-même, lorsqu'il s'agit d'un adolescent ou d'un adulte chez qui on soupçonne un TDAH). Toutefois, des données tirées d'études longitudinales récentes révèlent que les FE dans l'enfance permettent de prédire le rendement scolaire ainsi que le fonctionnement social et global ultérieurs des personnes présentant un TDAH.³³ Ces données portent à croire qu'il serait bénéfique d'évaluer et de traiter en clinique les déficits des FE, surtout chez les personnes qui courent des risques élevés d'avoir une trajectoire de vie problématique et d'avoir des résultats négatifs, de façon à prévenir les difficultés à long terme dans une multitude de domaines fonctionnels importants.³³ On n'en est qu'à la première étape de l'élaboration des stratégies d'intervention concernant les déficits des FE, mais déjà on obtient des résultats encourageants.^{34,35} Un sous-groupe d'enfants présentant un TDAH et atteint de déficits modérément graves des FE (environ 30 %) pourrait bénéficier de ces interventions.

Références

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 1994.
2. Faraone S, Biederman J, Mick E. The age dependent decline of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* 2006;36(2):159-165.
3. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-1323.
4. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.
5. Rommelse NN, Altink ME, Oosterlaan J, Buschgens CJ, Buitelaar J, Sergeant JA. Support for an independent familial segregation of executive and intelligence endophenotypes in ADHD families. *Psychological Medicine* 2008;38(11):1595-1606.
6. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience* 2002;3(2):617-628.
7. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2003;9(3):184-195.
8. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, Morgan CL, Faraone SV. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(5):757-766.

9. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(11):551-564.
10. Wåhlstedt C, Thorell LB, Bohlin G. Heterogeneity in ADHD: neuropsychological pathways, comorbidity and symptom domains. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(4):551-564.
11. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1224-1230.
12. Anokhin AP, Heath AC, Ralano A. Genetic influences on frontal brain function: WCST performance in twins. *Neuroreport* 2003;14(15):1975-1978.
13. Taylor J. Heritability of Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop Color-Word Test performance in normal individuals: implications for the search for endophenotypes. *Twin Research and Human Genetics* 2007;10(6):829-834.
14. Polderman TJ, Posthuma D, De Sonneville LM, Stins JF, Verhulst FC, Boomsma DI. Genetic analyses of the stability of executive functioning during childhood. *Biological Psychology* 2007;76(1-2):11-20.
15. Doyle AE, Faraone SV, Seidman LJ, Willcutt EG, Nigg JT, Waldman ID, Pennington BF, Peart J, Biederman J. Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(7):774-803.
16. Polderman TJ, Gosso MF, Posthuma D, Van Beijsterveldt TC, Heutink P, Verhulst FC, Boomsma DI. A longitudinal twin study on IQ, executive functioning, and attention problems during childhood and early adolescence. *Acta Neurologica Belgica* 2006;106(4):191-207.
17. Seidman L, Biederman J, Monuteaux M, Weber W, Faraone SV. Neuropsychological functioning in nonreferred siblings of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 2000;109(2):252-265.
18. Nigg JT, Blaskey LG, Stawicki JA, Sachek J. Evaluating the endophenotype model of ADHD neuropsychological deficit: Results for parents and siblings of children with ADHD combined and inattentive subtypes. *Journal of Abnormal Psychology* 2004;113(4):614-625.
19. Waldman ID, Nigg JT, Gizer IR, Park L, Rappley MD, Friderici K. The adrenergic receptor alpha-2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2006;6(1):18-30.
20. Bidwell LC, Willcutt EG, DeFries JC, Pennington BF. Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;62(9):991-998.
21. Uebel H, Albrecht B, Asherson P, Börger NA, Butler L, Chen W, Christiansen H, Heise A, Kuntsi J, Schäfer U, Andreou P, Manor I, Marco R, Miranda A, Mulligan A, Oades RD, van der Meere J, Faraone SV, Rothenberger A, Banaschewski T. Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2010;51(2):210-218.
22. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Buitelaar J. Familial clustering of executive functioning in affected sibling pair families with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(4):385-391.
23. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Van der Meulen E, Buitelaar J. Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42(10):1242-1248.
24. Crosbie J, Schachar R. Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(11):1884-1890.
25. Schachar RJ, Crosbie J, Barr CL, Ornstein TJ, Kennedy J, Malone M, Roberts W, Ickowicz A, Tannock R, Chen S, Pathare T. Inhibition of motor responses in siblings concordant and discordant for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(6):1076-1082.

26. Goos LM, Crosbie J, Payne S, Schachar R. Validation and extension of the endophenotype model in ADHD patterns of inheritance in a family study of inhibitory control. *American Journal of Psychiatry* 2009;166(6):711-717.
27. Boonstra AM, Kooij JJS, Buitelaar JK, Oosterlaan J, Sergeant JA, Heister JG, Franke B. An exploratory study of the relationship between four candidate genes and neurocognitive performance in adult ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147(3):397-402.
28. Altink ME, Rommelse NNJ, Slaats-Willemse DIE, Arias Vasquez A, Franke B, Buschgens CJM, Fliers EA, Faraone SV, Sergeant JA, Oosterlaan J, Buitelaar JK. The dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. In press.
29. Durston S, de Zeeuw P, Staal WG. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2009;33(5):674-689.
30. Loo SK, Rich EC, Ishii J, McGough J, McCracken J, Nelson S, Smalley SL. Cognitive functioning in affected sibling pairs with ADHD: familial clustering and dopamine genes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(9):950-957.
31. Rommelse NN, Arias-Vásquez A, Altink ME, Buschgens CJ, Fliers E, Asherson P, Faraone SV, Buitelaar JK, Sergeant JA, Oosterlaan J, Franke B. Neuropsychological endophenotype approach to genome-wide linkage analysis identifies susceptibility loci for ADHD on 2q21.1 and 13q12.11. *American Journal of Human Genetics* 2008;83(1):99-105.
32. Doyle AE, Ferreira MA, Sklar PB, Lasky-Su J, Petty C, Fusillo SJ, Seidman LJ, Willcutt EG, Smoller JW, Purcell S, Biederman J, Faraone SV. Multivariate genomewide linkage scan of neurocognitive traits and ADHD symptoms: suggestive linkage to 3q13. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1399-1411.
33. Miller M, Hinshaw SP. Does childhood executive function predict adolescent functional outcomes in girls with ADHD? *Journal of Abnormal Child Psychology*. In press.
34. Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ, Araguez N. Training of executive function in preschool children with combined attention deficit hyperactivity disorder: a prospective, controlled and randomized trial. *Revista de Neurologia* 2009;48(suppl 2):S119-S122.
35. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, Gillberg CG, Forsberg H, Westerberg H. Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(2):177-186.

Les contributions génétiques au TDAH

Joanna Martin, Ph.D.

Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics & Wolfson Centre for Young People's Mental Health, Cardiff University, Cardiff, Royaume-Uni

Avril 2023

Introduction

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental répandu qui concerne environ 5 % des enfants à l'échelle mondiale. Bien que le TDAH soit considéré comme un trouble touchant les enfants, les symptômes et les déficiences qui y sont associés peuvent persister à vie. Chez les enfants, le TDAH est plus fréquemment diagnostiqué chez les garçons, mais le ratio entre les sexes diminue chez les adultes.¹ Le TDAH est associé à des difficultés cognitives, particulièrement les fonctions exécutives (par exemple, la mémoire de travail et le contrôle inhibiteur). Le TDAH intervient généralement avec d'autres troubles neurodéveloppementaux, notamment l'autisme, les difficultés de coordination motrice et les problèmes d'apprentissage. À l'instar d'autres troubles neurodéveloppementaux, le TDAH est fortement héréditaire. La recherche génétique de la dernière décennie a connu une percée considérable dans la compréhension des contributions génétiques à l'origine du TDAH et la façon dont ces risques exercent leurs effets dans la population.

Sujet

Des études génétiques ont récemment commencé à identifier des variants de séquence étroitement associés à la hausse des risques de TDAH. Une autre avancée majeure a été la conduite d'études examinant l'impact à l'échelle des populations des variants génétiques associés au TDAH, y compris des échantillons de patients et de population générale.

Problèmes

L'un des grands obstacles des études génétiques, qui ne concerne pas uniquement le TDAH, relève de la taille immense et de la complexité du génome humain. Il est donc nécessaire d'obtenir les données génétiques d'un grand nombre d'individus (10 000 ou même 100 000) pour

pouvoir obtenir des résultats. Un autre défi tient du fait que le TDAH est un trouble hétérogène, à savoir que les personnes qui en sont atteintes se distinguent les unes des autres sur ces points : le sous-type de diagnostic, la sévérité et la persistance des symptômes, les affections concomitantes et les résultats à long terme.

Contexte de la recherche

Le TDAH a un impact négatif considérable sur la santé mentale (par exemple, anxiété, dépression ou toxicomanie), les résultats scolaires, les relations, les activités professionnelles et la santé physique. Une meilleure compréhension des contributions génétiques et de leurs rôles dans l'hétérogénéité est nécessaire pour éclairer la pratique clinique et offrir un meilleur dénouement aux personnes atteintes de ce trouble.

Questions clés pour la recherche

Quels sont les facteurs de risques génétiques spécifiques qui augmentent les possibilités de TDAH? Comment peut-on expliquer les hauts taux de comorbidité entre le TDAH et d'autres troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques? Quel est l'impact des risques génétiques de TDAH à l'échelle d'une population? Les facteurs génétiques peuvent-ils nous aider à mieux comprendre l'hétérogénéité qui caractérise le TDAH?

Résultats récents de la recherche

En raison de la forte transmissibilité héréditaire du TDAH (estimée à approximativement 76 %),² de nombreuses études d'associations pangénomiques (*en anglais*, Genome-Wide Association Studies, GWAS) ont cherché à identifier les variants génétiques contribuant spécifiquement aux risques de TDAH. Les GWAS comparent la fréquence populationnelle de millions de variants génétiques chez des personnes atteintes ou non de TDAH, sans a priori. La première de ces études qui a réussi à identifier avec robustesse des marqueurs associés a analysé des données issues de 20 183 individus atteints de TDAH (des enfants principalement) et de 35 191 individus témoins.³ Cette GWAS a conduit à l'identification de 12 loci^a correspondant à des polymorphismes mononucléotidiques^b courants, qui présentaient une fréquence populationnelle différente chez les individus atteints de TDAH ou non. Cette étude a estimé que, pris ensemble, les variants courants représentent environ 21,6 % des risques de TDAH, d'autres marqueurs génétiques restant à identifier. En effet, une étude plus récente bâtie sur ces travaux, avec l'inclusion des données

génétiqes issues de 38 691 individus atteints de TDAH et de 186 843 individus témoins,⁴ a permis d'identifier 27 loci génomiques associés au TDAH. Ces deux études ont souligné le haut caractère polygénique du TDAH, avec probablement des milliers de variants contribuant aux risques de TDAH. Les auteurs ont également examiné l'expression des gènes impliqués dans un éventail de types cellulaires, tissus et stades de développement du cerveau pour parvenir à la conclusion que les variants impliqués jouaient un rôle important dans des processus neurologiques clés, notamment le tissu du système nerveux central, le développement embryonnaire du cerveau et les neurones dopaminergiques.

Des progrès considérables ont également été réalisés dans l'identification des variants génétiques rares associés au TDAH. Ces variants se caractérisent notamment par des variantes du nombre de copies^c (*en anglais*, Copy Number Variations, CNV) qui correspondent à de grandes sections de chromosomes présentant un nombre de copies supérieur ou inférieur à la normale (une délétion ou une duplication) ou par des mutations mononucléotidiques exoniques rares qui perturbent ou altèrent la formation des protéines. Des CNV de grande taille ont été associées au TDAH depuis plus d'une décennie,⁵ et des études récentes ont établi un lien entre des régions à CNV spécifiques et le TDAH (les exemples comprennent des délétions aux positions 15q11.2 et 22q11.21, et des duplications aux positions 16p11.2 et 16p13.11).⁶ Des études ont également montré le rôle de mutations exoniques^d rares,⁷ ainsi que celui de CNV *de novo* (non héréditaires).⁸ Toutefois, la taille des échantillons était trop faible pour pouvoir identifier les variants à risques spécifiques dans ces classes de variation.

Des GWAS de grande envergure ont contribué à notre compréhension du TDAH pour creuser plus loin que la simple description des facteurs de risques spécifiques. Des études indiquent l'existence de degrés élevés de risques génétiques partagés entre différentes définitions du TDAH (par exemple, le diagnostic et les caractères de la population évaluée en continu,³ le TDAH chez les hommes et les femmes,⁹ et les diagnostics chez les enfants et les adultes¹⁰). Il apparaît dorénavant très clairement que les risques génétiques de TDAH sont communs à d'autres troubles neurodéveloppementaux, notamment l'autisme^{7,11} et des troubles psychiatriques comme la dépression.¹² Le TDAH partage également une proportion considérable de risques génétiques avec d'autres affections et caractères, y compris le diabète de type 2, le tabagisme, l'insomnie et le faible niveau d'études.³ L'étiologie largement partagée est expliquée probablement, au moins partiellement, la concomitance du TDAH avec ces affections et caractères.

Une autre contribution notable des analyses des GWAS est l'exploitation supplémentaire des résultats obtenus pour examiner l'impact des risques génétiques de TDAH à l'échelle des populations. Il est possible de se servir des données issues des GWAS pour calculer les scores de risques polygéniques (*en anglais*, Polygenic Risk Score, PRS) dans un échantillon indépendant : les PRS indiquent la prédisposition génétique d'un individu d'être atteint de TDAH. Par exemple, lors de la toute dernière GWAS sur le TDAH, les PRS ont été calculés à partir d'un échantillon clinique d'enfants et d'adultes s'étant soumis à des tests cognitifs : les PRS du TDAH étaient associés à des habiletés inférieures au niveau de la mémoire de travail, de l'attention et du raisonnement intellectuel.⁴ Une revue systématique des études axées sur les PRS du TDAH ont décelé de nombreuses preuves d'association avec des traits à l'échelle des populations, notamment dans les domaines suivants : la cognition, la scolarité, la pathopsychologie, la structure cérébrale, la santé physique et les facteurs socioéconomiques.¹³

Une application utile des PRS comprend l'étude de l'impact des risques génétiques sur l'hétérogénéité dans des échantillons cliniques de TDAH. Il apparaît clairement que des facteurs génétiques interviennent dans la possibilité qu'un individu développe à l'avenir ou non un TDAH. Une question essentielle consiste à déterminer si les risques génétiques ont des impacts supplémentaires sur la sévérité, les affections concomitantes et les résultats obtenus à long terme chez les individus porteurs d'un diagnostic de TDAH. En effet, des PRS de TDAH supérieurs sont associés à différents troubles concomitants : le trouble des conduites,¹⁴ la consommation de drogues (par exemple, l'alcool et le cannabis),¹⁵ la dysrégulation émotionnelle^{16,17} et les difficultés au niveau de la fonction exécutive.^{18,19} Ces études suggèrent que la présence de difficultés concomitantes spécifiques pourrait constituer des marqueurs cliniques d'une prédisposition génétique au TDAH plus élevée chez les individus porteurs d'un diagnostic de ce trouble.

Lacunes de la recherche

Des échantillons de plus grande taille sont nécessaires pour poursuivre la caractérisation des contributions génétiques au TDAH. En outre, l'analyse d'échantillons présentant une variabilité génétique représente un besoin urgent. Les études existantes se composent principalement d'individus d'ascendance européenne et les résultats génétiques peuvent différer d'une population à l'autre.²⁰ Une limite des méthodes par PRS existantes réside dans la prédictibilité fortement réduite dans les échantillons qui ne coïncident pas avec la généalogie des données d'études utilisées pour calculer les scores.²¹ L'inclusion d'échantillons aux diverses généalogies

pourrait également concourir à affiner la caractérisation afin de déterminer les mécanismes responsables de l'apparition des régions génomiques associées au TDAH. Avec la hausse rapide du nombre de régions impliquées, une quantité considérable de travail est nécessaire pour comprendre pleinement l'impact des facteurs génétiques responsables de la fonction biologique. De plus amples travaux sont également requis pour comprendre le contexte environnemental intervenant dans le déclenchement des symptômes de TDAH et leur progression.

Conclusions

Le TDAH est un trouble neurodéveloppemental fortement héréditaire, associé à des résultats émergents impliquant des variants génétiques qui jouent un rôle essentiel dans le développement cérébral. Il représente l'aboutissement extrême d'un trait de population dimensionnel, avec des risques génétiques partagés entre les différents symptômes subliminaux et les diagnostics. Le TDAH persiste souvent à l'âge adulte, avec des facteurs génétiques communs entre l'enfance et l'âge adulte, tout comme entre les hommes et les femmes. Les risques génétiques sont également partagés avec d'autres troubles et les caractères associés. Ce phénomène pourrait expliquer le niveau élevé de comorbidités avec une panoplie d'affections, comme l'autisme, la dépression et le diabète. Les facteurs de risques génétiques pourraient également aider à expliquer l'hétérogénéité clinique observée à l'égard des résultats concomitants sur les plans neurodéveloppementaux et de la santé mentale, chez les individus atteints de TDAH. Des études génétiques récentes offrent une base solide pour la poursuite de la caractérisation et de la compréhension de l'étiologie du TDAH, sous un angle orienté vers l'approche de la médecine de précision afin de soutenir les personnes touchées par le TDAH.

Implications pour les parents, les services et les politiques

Les larges preuves des hauts niveaux de risques génétiques partagés entre le TDAH et d'autres affections ont des implications importantes. Premièrement, lorsque de jeunes individus traversent des difficultés sur le plan mental, elles peuvent bénéficier de l'aide de leurs parents et enseignants pour déterminer si ces difficultés pourraient indiquer des problèmes neurodéveloppementaux sous-jacents, comme le TDAH. De manière similaire, les médecins œuvrant dans des services de santé mentale pédiatrique (enfants et adolescents) doivent être avisés de ces forts liens biologiques entre les différentes affections. Le TDAH étant un trouble persistant à vie, de plus amples ressources sont nécessaires pour diminuer les listes d'attente pour les évaluations de diagnostic de TDAH et son traitement, pour l'obtention de soutien

pédagogique envers les élèves atteints de TDAH, et pour la formation des enseignants et des médecins afin qu'ils reconnaissent les symptômes de TDAH et son tableau hétérogène. Pour finir, au vu de l'émergence des données probantes inhérentes aux facteurs de risques génétiques impliqués dans le TDAH, les politiques à venir portant sur les tests génétiques et la consultation génétique pourraient considérer le TDAH au sein d'un ensemble de troubles génétiques (comme l'autisme et la déficience intellectuelle).

Références

1. Faheem M, Akram W, Akram H, Khan MA, Siddiqui FA, Majeed I. Gender-based differences in prevalence and effects of ADHD in adults: A systematic review. *Asian Journal of Psychiatry*. 2022;75(March):103205. doi:10.1016/j.ajp.2022.103205
2. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 2019;24(4):562-575. doi:10.1038/s41380-018-0070-0
3. Demontis D, Walters RK, Martin J, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*. 2019;51(1):63-75. doi:10.1038/s41588-018-0269-7
4. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nature Genetics*. 2023;55(2):198-208. doi:10.1038/s41588-022-01285-8
5. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2010;376(9750):1401-1408. doi:10.1016/S0140-6736(10)61109-9
6. Gudmundsson OO, Walters GB, Ingason A, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder shares copy number variant risk with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Translational Psychiatry*. 2019;9(1):258. doi:10.1038/s41398-019-0599-y
7. Satterstrom FK, Walters RK, Singh T, et al. Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nature*

Neuroscience. 2019;22(12):1961-1965. doi:10.1038/s41593-019-0527-8

8. Martin J, Hosking G, Wadon M, et al. A brief report: de novo copy number variants in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41398-020-0821-y
9. Martin J, Walters RK, Demontis D, et al. A Genetic Investigation of Sex Bias in the Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 2018;83(12):1044-1053. doi:10.1016/j.biopsych.2017.11.026
10. Rovira P, Demontis D, Sánchez-Mora C, et al. Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(10):1617-1626. doi:10.1038/s41386-020-0664-5
11. Mattheisen M, Grove J, Als TD, et al. Identification of shared and differentiating genetic architecture for autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactivity disorder and case subgroups. *Nature Genetics*. 2022;54(10):1470-1478. doi:10.1038/s41588-022-01171-3
12. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell*. 2019;179(7):1469-1482.e11. doi:10.1016/j.cell.2019.11.020
13. Ronald A, de Bode N, Polderman TJC. Systematic Review: How the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Polygenic Risk Score Adds to Our Understanding of ADHD and Associated Traits. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2021;60(10):1234-1277. doi:10.1016/j.jaac.2021.01.019
14. Demontis D, Walters RK, Rajagopal VM, et al. Risk variants and polygenic architecture of disruptive behavior disorders in the context of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Communications*. 2021;12(1):576. doi:10.1038/s41467-020-20443-2. Erratum in: *Nature Communications*. 2021;12(1):1166.

15. Wimberley T, Agerbo E, Horsdal HT, et al. Genetic liability to ADHD and substance use disorders in individuals with ADHD. *Addiction*. 2020;115(7):1368-1377. doi:10.1111/add.14910
16. Riglin L, Eyre O, Cooper M, et al. Investigating the genetic underpinnings of early-life irritability. *Translational Psychiatry*. 2017;7(9):e1241. doi:10.1038/tp.2017.212
17. Nigg JT, Karalunas SL, Gustafsson HC, et al. Evaluating chronic emotional dysregulation and irritability in relation to ADHD and depression genetic risk in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. 2020;61(2):205-214. doi:10.1111/jcpp.13132
18. Nigg JT, Gustafsson HC, Karalunas SL, et al. Working memory and vigilance as multivariate endophenotypes related to common genetic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2018;57(3):175-182. doi:10.1016/j.jaac.2017.12.013
19. Chang S, Yang L, Wang Y, Faraone S V. Shared polygenic risk for ADHD, executive dysfunction and other psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*. 2020;10(1):182. doi:10.1038/s41398-020-00872-9
20. Yang L, Neale BM, Liu L, et al. Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: Genome-wide association study of both common and rare variants. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*. 2013;162B(5):419-430. doi:10.1002/ajmg.b.32169
21. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nature Genetics*. 2019;51(4):584-591. doi:10.1038/s41588-019-0379-x

Notes:

^a **Locus (pluriel: loci)** : Le site physique ou l'emplacement d'un gène spécifique sur un chromosome.

- ^b **Polymorphismes mononucléotidiques** : Une petite variation dans un gène de l'ADN humain.
- ^c **Variantes du nombre de copies** : On croyait à la base que chaque gène était présent en 2 copies dans notre ADN. En fait, ce n'est pas toujours le cas. Certains gènes se retrouvent en 1, 3 ou 4 copies selon les individus. C'est cela qu'on appelle la variabilité dans le nombre de copies.
- ^d **Mutations exoniques** : Les variantes exoniques sont les parties des gènes qui codent généralement pour des protéines. Les mutations dans ces régions entraînent une altération génétique de la séquence de l'ADN et peuvent avoir un impact sur les protéines qui sont formées.

Enfants présentant un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité : épidémiologie, comorbidité et évaluation

Alice Charach, M.Sc., M.D.

Hospital for Sick Children, Canada

Avril 2020, Éd. rév.

Épidémiologie du TDAH

Le plus souvent, c'est à l'école primaire que sont diagnostiqués et traités les enfants présentant un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), qui se caractérise par un niveau excessif d'inattention, d'agitation et d'impulsivité pour le niveau de développement de la personne. Des études dans le monde entier révèlent un taux de prévalence des TDAH de l'ordre de 5,29 % (intervalle de confiance à 95 % : de 5,01 à 5,56) chez les enfants et les adolescents.¹ Le taux est plus élevé chez les garçons que chez les filles, tout comme il est plus élevé chez les enfants de moins de 12 ans que chez les adolescents.^{1,2} Les taux de prévalence estimés varient en fonction de la méthode diagnostique employée, des critères sur laquelle celle-ci se fonde et de l'inclusion ou de l'omission de critères mesurant les déficits fonctionnels.¹ Dans l'ensemble, les données estimées sont remarquablement semblables d'un pays à l'autre, à l'exception des pays africains et moyen-orientaux, où les taux sont moins élevés qu'en Amérique du Nord et en Europe.¹

Les symptômes nuisent généralement au fonctionnement à l'école, tant à l'égard du rendement scolaire que du comportement, et perturbent souvent les relations avec les membres de la famille et les pairs.^{3,4} Les enfants présentant un TDAH ont plus souvent recours aux services de santé et se blessent plus fréquemment que les autres.^{5,6} Bien que les symptômes d'hyperactivité s'atténuent à l'adolescence, la majorité des enfants présentant un TDAH continuent d'avoir des difficultés sur le plan cognitif (p. ex., des faiblesses relatives aux fonctions exécutives et une mémoire de travail déficiente) pendant cette période et même à l'âge adulte, comparativement à leurs pairs du même âge.^{7,8} L'hyperactivité dans l'enfance est également associée à l'apparition subséquente de troubles psychiatriques, y compris l'anxiété, les problèmes de comportement, les troubles de l'humeur, les tendances suicidaires et la personnalité antisociale.⁹⁻¹¹ Les adultes ayant eu des antécédents de TDAH pendant l'enfance présentent des risques supérieurs

d'hospitalisation et d'incarcération pour des raisons psychiatriques, de divorce, de comportements sexuels et de conduite à risque, d'augmentation des visites aux urgences, de blessures graves et de décès.^{12,13} Par ailleurs, ce type de personnes affichent une décroissance anatomique de la matière grise du cerveau.¹⁴ Les facteurs positifs comprennent l'engagement des parents durant l'école secondaire et la poursuite d'études supérieures, car ces derniers sont liés à une amélioration du fonctionnement à l'âge de 25 ans.¹⁵

Le TDAH est une question de santé publique d'importance, non seulement à cause des déficiences à long terme qui touchent les personnes atteintes et leur famille, mais également en raison de l'énorme fardeau qu'il constitue pour les systèmes de justice pénale, d'éducation et de santé.^{16,17}

Les études qui portent sur des populations révèlent que l'inattention et l'hyperactivité pendant l'enfance sont plus fréquentes dans les familles monoparentales, lorsque les parents sont peu scolarisés ou au chômage et dans les familles dont le revenu familial est peu élevé.^{18,19} Des données d'études sur des familles montrent que les symptômes du TDAH sont très héréditaires,²⁰ mais que les facteurs du milieu dans lequel évoluent les enfants lorsqu'ils sont petits jouent également un rôle notable. Des antécédents de tabagisme et de consommation d'alcool chez la mère pendant la grossesse, un faible poids à la naissance et des problèmes de développement sont associés à de hauts niveaux d'inattention et d'hyperactivité.²¹ Le tabagisme pendant la grossesse et la dépression maternelle, les mauvaises pratiques parentales et vivre dans un quartier défavorisé pendant la première année de l'enfant sont tous des facteurs associés à des problèmes de comportement qui se développent plus tard dans l'enfance, y compris de l'inattention et de l'hyperactivité constatées quatre ans plus tard.²²⁻²⁴

Le dépistage et le traitement cliniques du TDAH en Amérique du Nord varient en fonction du lieu géographique où ils sont faits, ce qui semble refléter des différences en matière de pratiques ou d'accès aux services dans la collectivité.^{25,26} Les méthodes thérapeutiques misant sur l'usage des stimulants pour gérer les symptômes d'inattention et d'hyperactivité ont augmenté dans la première moitié des années 1990, ce qui est sans doute le reflet de leur utilisation prolongée jusqu'à l'adolescence ainsi que d'une hausse du nombre de filles ayant fait l'objet d'un diagnostic et d'un traitement.²⁷⁻²⁹ Les stimulants représentent l'intervention pharmacologique de première ligne pour le traitement des symptômes du TDAH. Néanmoins, il est recommandé d'associer les traitements médicamenteux aux interventions comportementales et à d'autres interventions non pharmacologiques.³⁰

Troubles concomitants (ou comorbides)

Entre la moitié et les deux tiers des enfants d'âge scolaire présentant un TDAH ont aussi des troubles psychiatriques ou du développement concomitants, y compris des comportements agressifs ou d'opposition, de l'anxiété, une faible estime de soi, des tics, des troubles moteurs, d'apprentissage ou du langage.³¹⁻³⁴ Des problèmes de sommeil, y compris l'énurésie (mouiller le lit), sont fréquents, comme les perturbations de la respiration pendant le sommeil, un problème éventuellement corrigible qui peut expliquer une inattention accrue.^{35,36} Le degré de dysfonctionnement global des enfants présentant un TDAH croît avec le nombre de troubles concomitants.³⁷ Les états comorbides augmentent également les risques que d'autres difficultés se développent à l'adolescence et au début de l'âge adulte.³⁸⁻⁴¹

Les difficultés neurocognitives sont une importante source de déficience chez les enfants présentant un TDAH. Les problèmes liés aux fonctions exécutives et à la mémoire de travail ainsi que les troubles spécifiques de langage et d'apprentissage qui sont fréquents chez les groupes cliniques.⁴²⁻⁵⁰ Environ le tiers des enfants qui sont vus par un psychiatre, souvent pour des problèmes de comportement, sont susceptibles d'avoir des difficultés de langage qui n'auront pas été détectées auparavant.⁵¹ Il faudrait, dans la mesure du possible, procéder à une évaluation pour déceler les problèmes cognitifs, langagiers et développementaux et pouvoir mettre en œuvre des interventions appropriées pour y remédier.

TDAH chez les enfants d'âge préscolaire

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité commence généralement avant que l'enfant entre à l'école. Toutefois, chez les enfants d'âge préscolaire, il est non seulement caractérisé par des difficultés d'attention, une impulsivité excessive et une grande agitation, mais est aussi souvent accompagné de graves excès de rage, d'un comportement récalcitrant, accaparant et agressif, ce qui peut empêcher la fréquentation de la garderie ou de la prématernelle, la participation aux activités en famille et être un véritable fardeau et un stress pour la famille.⁵²⁻⁵⁴ Ces comportements perturbateurs sont souvent des sources de préoccupations pour les parents, et bon nombre des enfants qui les affichent sont diagnostiqués comme ayant un trouble oppositionnel avec provocation. Les premières interventions devraient cibler les difficultés parentales au moyen d'interventions comportementales plutôt que d'utiliser des traitements médicamenteux chez les enfants d'âge préscolaire.⁵⁵

Évaluation du TDAH chez les enfants d'âge préscolaire

Ce sont souvent les enseignants du primaire qui, en faisant part aux parents de leurs préoccupations, leur font prendre conscience des difficultés de leur enfant sur le plan du style d'apprentissage et du comportement. Les éducateurs s'attendent généralement à ce que, rendus en maternelle et en première année, les enfants arrivent à suivre des consignes simples et le déroulement habituel des activités présentées en classe, à bien jouer et à coopérer avec leurs pairs ainsi qu'à demeurer concentrés sur leur tâche académique pendant 15 à 20 minutes. Les craintes exprimées par les enseignants, surtout ceux qui ont de l'expérience, fournissent des renseignements importants sur le fonctionnement scolaire et social de l'enfant.

Le diagnostic officiel du TDAH révèle des niveaux envahissants et nuisibles d'inattention, de distractivité, d'hyperactivité et d'impulsivité. Les symptômes de l'enfant doivent être excessifs pour son niveau de développement et nuire à son fonctionnement, surtout sur le plan de la réussite scolaire ou des habiletés sociales et de ses interactions avec ses pairs ou sa famille. Les difficultés sont généralement présentes depuis le préscolaire, même si elles ne sont pas toujours constatées à ce moment là. Les comportements perturbateurs sont observables dans plus d'un contexte, à la maison, à l'école ou dans la communauté, par exemple dans les sorties au parc ou à l'épicerie.

Au Canada, deux séries de critères officiels sont utilisées pour poser des diagnostics, le DSM-V-TR (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^e édition, texte révisé) et la CIM-11 (Classification internationale des maladies, 11^e édition, acceptée en 2019, en vigueur en 2022). Les deux séries de critères officiels utilisées pour poser des diagnostics répertorient le TDAH comme un trouble neurodéveloppemental et, dans la CIM-11, le terme TDAH remplace « trouble hyperkinétique ».^{56,57}

Il existe trois types de TDAH : celui qui porte principalement sur les problèmes d'inattention, où l'enfant manifeste au moins six des neuf symptômes d'inattention établis; le type principalement hyperactif-impulsif, où l'enfant présente au moins six des neuf symptômes d'hyperactivité-impulsivité; et le type mixte, où l'enfant montre un grand nombre des deux catégories de symptômes (consultez le Tableau 1 pour connaître les symptômes servant à l'établissement du diagnostic).

L'idéal serait que l'évaluation clinique de l'enfant présentant un TDAH soit faite par un professionnel de la santé qui connaît bien les évaluations psychosociales et de la santé mentale en pédiatrie. Comme les jeunes enfants réagissent souvent aux situations qui leur causent du stress par des niveaux d'agitation et de distractivité accrus ainsi que par des difficultés d'apprentissage et dans leurs relations sociales, il est nécessaire d'évaluer, s'il y a lieu, leur développement et les contextes social et familial dans lesquels ils évoluent pour déterminer s'il n'existe pas d'autres explications aux symptômes perturbateurs. Il faudrait également prendre en compte les facteurs physiques, comme un mauvais sommeil ou des troubles médicaux chroniques, qui peuvent apparaître comme la cause des difficultés de l'enfant ou y contribuer. Il serait bon aussi que le clinicien obtienne des renseignements sur le fonctionnement social et scolaire de l'enfant en parlant à différentes personnes qui observent l'enfant dans un contexte précis, comme un parent et un enseignant. Les questionnaires dans lesquels les parents et les enseignants sont invités à consigner leurs observations sont fréquemment utilisés pour obtenir de l'information sur des comportements particuliers de l'enfant à la maison ou à l'école respectivement.⁴ De plus, il est essentiel que le spécialiste ait un entretien détaillé avec les parents, s'il s'agit d'un jeune enfant, ou avec l'enfant, s'il est plus vieux ou adolescent. L'examen des bulletins scolaires sur quelques années peut être utile pour donner un aperçu longitudinal et recueillir le point de vue de plusieurs enseignants. Un aspect important de l'évaluation est le dépistage de troubles comorbides, y compris les troubles d'apprentissage et de langage, comme il a été expliqué dans l'une des sections précédentes. Les préoccupations d'ordre psychosocial ou développemental devraient également être identifiées car elles peuvent rendre plus difficile le traitement du TDAH et avoir une incidence sur le pronostic à long terme.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité tirés du DSM V TR⁵⁷

A. Un profil persistant de l'inattention et/ou d'hyperactivité/impulsivité qui interfère avec le fonctionnement ou le développement, selon les caractéristiques énumérées en **(1)** et/ou en **(2)** :

(1) six des symptômes suivants d'inattention (ou plus) ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui rend le sujet inadapté et ne correspond pas à son niveau de développement et qui a un impact négatif direct sur les activités sociales et scolaires :

Inattention

- a. souvent, ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie
- b. a souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux
- c. semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement
- d. souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (sans que cela soit dû à un comportement d'opposition ou à une incapacité à comprendre les consignes)
- e. a souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités
- f. souvent, évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu
- g. perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (p. ex., jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres ou outils)
- h. souvent, se laisse facilement distraire par des stimuli externes
- i. a des oublis fréquents dans la vie quotidienne

(2) six des symptômes suivants d'hyperactivité-impulsivité (ou plus) ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui ne coïncide pas avec le niveau de développement et qui a des conséquences négatives directes sur les activités sociales et scolaires.

Hyperactivité et impulsivité

- a. remue ou tapote souvent les mains ou les pieds, ou se tortille sur son siège
- b. se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est censé rester assis
- c. court ou grimpe souvent partout, dans des situations où cela est inapproprié
- d. est souvent incapable de jouer ou de s'adonner à des activités de loisir
- e. est souvent « sur la brèche » ou agit comme s'il était « monté sur ressorts » (incapacité à rester calme pendant une période prolongée)
- f. parle souvent trop
- g. laisse souvent échapper une réponse avant la fin d'une question
- h. a souvent du mal à attendre son tour
- i. interrompt ou empiète souvent sur les autres

B. Certains des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité-impulsivité étaient présents avant l'âge de 12 ans.

C. Certains des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité-impulsivité sont manifestes dans au moins deux types d'environnement différents (p. ex., à l'école, à la maison, dans d'autres activités).

D. Il a été clairement démontré que les symptômes interfèrent avec les aptitudes sociales, scolaires ou professionnelles, ou en diminuent la qualité.

E. Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'un trouble envahissant du développement, d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (p. ex., trouble de l'humeur, trouble anxieux, trouble dissociatif, trouble de la personnalité, intoxication ou sevrage à des substances).

Références

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(6):942-948.
2. Waddell C, Offord DR, Shepherd CA, Hua JM, McEwan K. Child psychiatric epidemiology and Canadian public policy-making: the state of the science and the art of the possible. *Canadian Journal of Psychiatry* 2002;47(9):825-832.
3. American Academy of Pediatrics. 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(4):1033-1044.
4. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
5. Bruce B, Kirkland S, Waschbusch D. The relationship between childhood behaviour disorders and unintentional injury events. *Paediatrics & Child Health* 2007;12(9):749-754.
6. Leibson CL, Katusic SK, Barbaresi WJ, Ransom J, O'Brien PC. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA-Journal of the American Medical Association* 2001;285(1):60-66.
7. Brassett-Harknett A, Butler N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. *Clinical Psychology Review* 2007;27(2):188-210.
8. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology* 2007;32(6):631-642.
9. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1990;29(4):546-557.
10. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, Mick E, Chen L, Mennin D, Marris A, Ouellette C, Moore P, Spencer T, Norman D, Wilens T, Kraus I, Perrin J. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders.

Archives of General Psychiatry 1996;53(5):437-446.

11. Copeland WE, Miller-Johnson S, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Childhood psychiatric disorders and young adult crime: a prospective, population-based study. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(11):1668-1675.
12. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, Castellanos FX. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of General Psychiatry* 2012;69(12):1295-1303. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.271
13. Ramos Olazagasti MA, Klein RG, Mannuzza S, Belsky ER, Hutchison JA, Lashua-Shriftman EC, Castellanos FX. Does childhood attention-deficit/hyperactivity disorder predict risk-taking and medical illnesses in adulthood? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2013;52(2):153-162.e4. doi:10.1016/j.jaac.2012.11.012
14. Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olazagasti MA, Lerch JP, He Y, Zijdenbos A, Kelly C, Milham MP, Castellanos FX. Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Archives of general psychiatry* 2011;68(11):1122-1134. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.117
15. Howard AL, Strickland NJ, Murray DW, Tamm L, Swanson JM, Hinshaw SP, Arnold LE, Molina B. Progression of impairment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder through the transition out of high school: Contributions of parent involvement and college attendance. *Journal of Abnormal Psychology* 2016;125(2):233-247. doi:10.1037/abn0000100
16. Birnbaum HG, Kessler RC, Lowe SW, Secnik K, Greenberg PE, Leong SA, Swensen AR. Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Current Medical Research & Opinion* 2005;21(2):195-206.
17. Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics* 2005;23(1):93-102.
18. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Exposure to single parenthood in childhood and later mental health, educational, economic, and criminal behavior outcomes. *Archives of General Psychiatry* 2007;64(9):1089-1095.
19. St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;79(9):1124-1131.
20. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-1323.
21. Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Archives of General Psychiatry* 1998;55(8):721-727.
22. Romano E, Tremblay RE, Farhat A, Cote S. Development and prediction of hyperactive symptoms from 2 to 7 years in a population-based sample. *Pediatrics* 2006;117(6):2101-2110.
23. Elgar FJ, Curtis LJ, McGrath PJ, Waschbusch DA, Stewart SH. Antecedent-consequence conditions in maternal mood and child adjustment: a four-year cross-lagged study. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology* 2003;32(3):362-374.
24. Kohen DE, Brooks-Gunn J, Leventhal T, Hertzman C. Neighborhood income and physical and social disorder in Canada: associations with young children's competencies. *Child Development* 2002;73(6):1844-1860.
25. Brownell MD, Yogendran MS. Attention-deficit hyperactivity disorder in Manitoba children: medical diagnosis and psychostimulant treatment rates. *Canadian Journal of Psychiatry* 2001;46(3):264-272.
26. Jensen PS, Kettle L, Roper MT, Sloan MT, Dulcan MK, Hoven C, Bird HR, Bauermeister JJ, Payne JD. Are stimulants overprescribed? Treatment of ADHD in four U.S. communities. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999;38(7):797-804.
27. Miller AR, Lalonde CE, McGrail KM, Armstrong RW. Prescription of methylphenidate to children and youth, 1990-1996. *CMAJ-Canadian Medical Association Journal* 2001;165(11):1489-1494.

28. Robison LM, Sclar DA, Skaer TL, Galin RS. National trends in the prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and the prescribing of methylphenidate among school-age children: 1990-1995. *Clinical Pediatrics* 1999;38(4):209-217.
29. Safer DJ, Zito JM, Fine EM. Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics* 1996;98(6 Pt 1):1084-1088.
30. Feldman ME, Charach A, Bélanger SA. ADHD in children and youth: Part 2-Treatment. *Paediatrics and Child Health* 2018;23(7):462-472. doi:10.1093/pch/pxy113
31. Fliers E, Vermeulen S, Rijdsdijk F, Altink M, Buschgens C, Rommelse N, Faraone S, Sergeant J, Buitelaar J, Franke B. ADHD and Poor Motor Performance From a Family Genetic Perspective. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2009;48(1):25-34.
32. Drabick D, Gadow K, Sprafkin J. Co-occurrence of conduct disorder and depression in a clinic-based sample of boys with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2006;47(8):766-774.
33. Kadesjo B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2001;42(4):487-492.
34. Shreeram S, He JP, Kalaydjian A, Brothers S, Merikangas KR. Prevalence of enuresis and its association with attention-deficit/hyperactivity disorder among U.S. children: results from a nationally representative study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2009;48(1):35-41.
35. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T, Tannock R. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999;38(10):1285-1293.
36. Owens JA, Maxim R, Nobile C, McGuinn M, Msall M. Parental and self-report of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2000;154(6):549-555.
37. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon JS, Warburton R, Reed E, Davis SG. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1995;34(11):1495-1503.
38. Fischer M, Barkley RA, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: II. Academic, attentional, and neuropsychological status. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 1990;58(5):580-588.
39. Fischer M, Barkley RA, Fletcher KE, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children: predictors of psychiatric, academic, social, and emotional adjustment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1993;32(2):324-332.
40. Fergusson DM, Horwood LJ. Early conduct problems and later life opportunities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1998;39(8):1097-1108.
41. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Klein KL, Price JE, Faraone SV. Psychopathology in females with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled, five-year prospective study. *Biological Psychiatry* 2006;60(10):1098-1105.
42. Solanto MV, Gilbert SN, Raj A, Zhu J, Pope-Boyd S, Stepak B, Vail L, Newcorn JH. Neurocognitive functioning in AD/HD, predominantly inattentive and combined subtypes. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2007;35(5):729-744.
43. Hinshaw SP, Carte ET, Fan C, Jassy JS, Owens EB. Neuropsychological functioning of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder followed prospectively into adolescence: evidence for continuing deficits? *Neuropsychology* 2007;21(2):263-273.
44. Thorell LB, Wahlstedt C. Executive functioning deficits in relation to symptoms of ADHD and/or ODD in preschool children. *Infant and Child Development* 2006;15(5):503-518.

45. Loo SK, Humphrey LA, Tapio T, Moilanen IK, McGough JJ, McCracken JT, Yang MH, Dang J, Taanila A, Ebeling H, Jarvelin MR, Smalley SL.. Executive functioning among Finnish adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2007;46(12):1594-1604.
46. Barkley RA, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *Journal of Abnormal Child Psychology* 2001;29(6):541-556.
47. Beitchman JH, Brownlie EB, Inglis A, Wild J, Ferguson B, Schachter D, Lancee W, Wilson B, Mathews R. Seven-year follow-up of speech/language impaired and control children: psychiatric outcome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1996;37(8):961-970.
48. Clark C, Prior M, Kinsella G. The relationship between executive function abilities, adaptive behaviour, and academic achievement in children with externalising behaviour problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2002;43(6):785-796.
49. Calhoun SL, Dickerson Mayes S. Processing speed in children with clinical disorders. *Psychology in the Schools* 2005; 42(4):333-343.
50. Rabiner D, Coie JD, Conduct Problems Prevention Research Group. Early attention problems and children's reading achievement: a longitudinal investigation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2000;39(7):859-867.
51. Cohen NJ, Davine M, Horodezky N, Lipsett L, Isaacson L. Unsuspected language impairment in psychiatrically disturbed children: prevalence and language and behavioral characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1993;32(3):595-603.
52. Cunningham CE, Boyle MH. Preschoolers at risk for attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder: family, parenting, and behavioral correlates. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2002;30(6):555-569.
53. Keown LJ, Woodward LJ. Early parent-child relations and family functioning of preschool boys with pervasive hyperactivity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2002;30(6):541-553.
54. Greenhill LL, Posner K, Vaughan BS, Kratochvil CJ. Attention deficit hyperactivity disorder in preschool children. *Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2008;17(2):347-366.
55. Charach A, Carson P, Fox S, Ali M, Beckett J, Lim CG. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: A comparative effectiveness review. *Pediatrics* 2013;131(5):e1584-606
56. Reed GM, First MB, Kogan CS, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* 2019;18(1):3-19. doi:10.1002/wps.20611
57. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington D.C.: 2013.

Le traitement du TDAH

¹Meghan Miller, M.A., ²Stephen P. Hinshaw, Ph.D.

¹University of California, Davis, États-Unis

²University of California, Berkeley and University of California, San Francisco, États-Unis

Septembre 2019, Éd. rév.

Introduction

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental commun qui altère le fonctionnement. Il apparaît au cours de l'enfance et tend à persister tout au long de la vie. Le TDAH est fortement héritable, affecte environ 5 à 8 % des jeunes et touche plus fréquemment les garçons que les filles. Tel que décrit dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – cinquième édition,¹ le TDAH regroupe des symptômes considérés extrêmes pour un stade développemental donné, qui altèrent fortement le fonctionnement dans différentes situations. Ces symptômes sont regroupés en deux catégories : (a) inattention-désorganisation et (b) hyperactivité-impulsivité. Les individus qui présentent des symptômes importants d'inattention-désorganisation (mais pas d'hyperactivité-impulsivité) sont considérés comme appartenant au sous-groupe des Inattentifs; ceux qui présentent des symptômes importants d'hyperactivité-impulsivité (mais pas d'inattention) sont catégorisés dans le sous-groupe des Hyperactifs-Impulsifs. La présentation clinique la plus commune du TDAH est le type Combiné et désigne l'individu qui présente des symptômes importants des deux catégories. Les interventions pour le TDAH qui sont actuellement fondées scientifiquement sont les médicaments psychotropes et la thérapie comportementale.^{2,3,4,5}

Sujet

Il est extrêmement important d'identifier les stratégies d'intervention les plus efficaces pour le TDAH. Il est critique de déterminer quelles composantes des traitements fondés scientifiquement sont les plus efficaces (ainsi que les meilleures stratégies d'évaluation pour déterminer ces composantes), afin d'établir comment les stratégies d'intervention peuvent être combinées de façon optimale, de déterminer les moyens d'individualiser les traitements afin d'obtenir des résultats optimaux, d'identifier les meilleurs moyens de favoriser la généralisation et le maintien des bénéfices thérapeutiques et de spécifier les facteurs qui contribuent à l'évolution idéale du

traitement.

Problèmes

Des années de recherche-intervention ont permis d'identifier et de raffiner les traitements du TDAH qui sont appuyés par des résultats scientifiques : les interventions comportementales et la médication. Il reste que ces traitements, bien que fondés scientifiquement, ne sont pas curatifs et n'entraînent pas d'améliorations importantes pour tous ceux qui sont traités. De plus, les effets de ces traitements, dans leur forme actuelle, ne sont pas maintenus à long terme et ils tendent à ne pas être généralisés à tous les milieux.

Contexte de la recherche

La recherche volumineuse sur les facteurs de risque, les corrélats, l'évolution à long terme et les processus sous-jacents du TDAH n'a toujours pas été entièrement appliquée à la création d'interventions spécifiques aux mécanismes d'action du trouble. Tout de même, un bon nombre de rapports de cas uniques bien contrôlés et d'études cliniques aléatoires contrôlées attestent de la viabilité de la thérapie comportementale et de la médication pour intervenir auprès des individus atteints du TDAH.

Questions clés de la recherche

Une question de recherche clé concerne l'évaluation de l'efficacité des interventions, particulièrement les interventions comportementales et pharmacologiques et la combinaison des deux. D'autres questions de recherche critiques sont liées à l'identification des facteurs qui expliquent comment, à quel point et pour qui les traitements fonctionnent.⁶ Ces facteurs pourraient inclure le sexe, le sous-type de TDAH, le stade développemental, la présence de comorbidité, les facteurs parentaux, le dosage de la médication, les changements cognitifs et le style de discipline dans la famille.^{6,7,8,9,10}

Résultats récents de la recherche

Les traitements actuels du TDAH qui sont fondés scientifiquement sont les interventions pharmacologiques et comportementales. Les traitements pharmacologiques sont typiquement des psychostimulants, bien que d'autres types de médication soient souvent prescrits simultanément pour traiter des troubles comorbides. Les psychostimulants utilisés pour atténuer les symptômes du TDAH incluent le méthylphénidate, la dextroamphétamine et les sels d'amphétamine mixtes,

qui améliorent tous la transmission de la dopamine. On a aussi montré que l'atomoxétine, un inhibiteur de la recapture de la norépinéphrine, est efficace. La dopamine et la norépinéphrine sont deux neurotransmetteurs (messagers du cerveau) impliqués dans plusieurs processus mentaux. Bien qu'on ait démontré que de telles médications réduisent les symptômes du TDAH et permettent d'améliorer le fonctionnement de l'individu dans plusieurs contextes,⁴ leurs effets tendent à durer seulement pendant que la médication est active dans le corps et le cerveau.

Étant donné cette limite, et pour promouvoir un renforcement actif des habiletés individuelles, les traitements non pharmacologiques sont souvent recommandés en parallèle. La thérapie comportementale est la seule intervention pour le TDAH chez les enfants, autre que la médication, dont l'efficacité a été démontrée scientifiquement dans plusieurs études. Les traitements comportementaux impliquent typiquement des interventions auprès des parents, des enseignants et de l'enfant.^{2,11} Les composantes spécifiques de ces interventions comportementales incluent la gestion directe des contingences et la thérapie comportementale clinique. La gestion directe des contingences implique que les enseignants et les intervenants récompensent directement les habiletés souhaitées lorsqu'elles sont appliquées et imposent des conséquences efficaces lorsque les problèmes surviennent. Les procédures de thérapie comportementale clinique les plus fréquemment utilisées impliquent (1) la formation des parents, notamment sur la gestion du comportement (par ex., l'attention parentale positive, les récompenses pour les comportements appropriés, les conséquences négatives lors de mauvais comportements) et (2) la formation des enseignants sur des sujets comme l'utilisation d'incitatifs et de récompenses dans la classe. Dans toutes les études les plus pertinentes, la réduction des symptômes était la plus probable lorsque la médication et les traitements comportementaux étaient combinés, particulièrement en ce qui concerne le fonctionnement de l'individu atteint.^{12,13,14}

Bien que des interventions fondées scientifiquement pour le TDAH aient été identifiées, peu d'études aléatoires contrôlées ont été axées sur l'identification des facteurs individuels spécifiques qui influencent les résultats du traitement. Les facteurs clés émergeant de l'Étude sur le traitement multimodal des enfants atteints du TDAH (Multimodal Treatment of children with ADHD Study) incluaient la présence d'un trouble d'anxiété comorbide, l'aide publique offerte à la famille, l'ethnie/la race, la sévérité du TDAH, une symptomatologie dépressive chez les parents, le QI de l'enfant, l'assiduité aux traitements, l'utilisation de médication dans la communauté et la discipline parentale négative/inefficace.⁶

Finalement, ces interventions pourraient être viables, mais les études à leur sujet sont actuellement limitées : des ajouts cognitifs à des interventions basées sur la contingence (par ex., l'entraînement aux habiletés sociales avec une formation pour les parents) et l'entraînement cognitif ciblant les déficits neuropsychologiques couramment associés au TDAH (c.-à-d. les déficits des fonctions exécutives, qui incluent les difficultés à planifier, rester organisé, inhiber des réponses inappropriées, se fixer des buts et les atteindre). Une problématique critique des interventions comportementales pour le TDAH (et même des traitements combinant la médication et les interventions comportementales) est que les bénéfices thérapeutiques ne sont souvent pas maintenus sur une longue période ni généralisés dans tous les milieux.³

Lacunes de la recherche

Un problème majeur des traitements du TDAH qui sont actuellement fondés scientifiquement concerne leur généralisation.¹⁶ Plus spécifiquement, les individus atteints de TDAH tendent à ne pas appliquer les bénéfices obtenus dans un milieu aux autres milieux clés de leur vie. Ainsi, les futurs efforts de développement de traitements devraient axer sur l'identification des composantes des interventions qui favorisent le maintien à long terme des bénéfices thérapeutiques dans tous les milieux. Une autre lacune est le développement de traitements ciblant les difficultés fonctionnelles qui accompagnent souvent le TDAH (par ex., les difficultés sociales et académiques, les déficits dans les capacités organisationnelles). Des interventions efficaces dans ces domaines pourraient avoir des effets importants à long terme et ont le potentiel de contribuer au maintien des bénéfices thérapeutiques, objectif qu'on n'a pas réussi à atteindre jusqu'à présent. Finalement, une lacune critique dans la littérature concerne les interventions préventives, effectuées très tôt au cours de la vie des enfants. De telles interventions, si réussies, pourraient altérer la trajectoire du TDAH dès le départ et prévenir des problèmes ultérieurs. Bien que cette approche soit utilisée pour d'autres troubles neurodéveloppementaux (par ex., les troubles du spectre autistique), une telle méthodologie a rarement été utilisée dans l'étude du TDAH,¹⁷ notamment à cause du problème clé soulevé par les faux-positifs : combien d'enfants d'âge préscolaire à risque de souffrir du TDAH vont effectivement développer le trouble?

Conclusion

Le TDAH est un trouble neurodéveloppemental commun qui altère le fonctionnement et requière une intervention intensive. Beaucoup de recherches sont axées sur l'identification d'interventions

fondées scientifiquement pour ce trouble. Les traitements qui sont actuellement fondés sont les interventions comportementales et les traitements pharmacologiques. Le traitement pharmacologique procure la plus grande réduction des symptômes principaux du TDAH (inattention, hyperactivité-impulsivité), alors qu'il est prouvé que lorsque les traitements pharmacologiques et les interventions comportementales sont combinés cela permet une plus grande amélioration des déficiences associées (p. ex., relations parent-enfant, problèmes scolaires, anxiété). Bien que ces traitements soient utiles pour réduire les symptômes centraux du TDAH, ils ne semblent pas remédier aux déficits principaux qui accompagnent ce trouble et leurs bénéfices ne sont souvent ni durables, ni généralisables. Il sera essentiel de développer la recherche translationnelle pour lier les facteurs de risque biologiques et environnementaux au développement de stratégies de traitement améliorées. Parmi les futurs domaines clés de recherche sur le sujet, on retrouve l'identification des facteurs spécifiques qui influencent l'évolution du traitement, le développement d'interventions qui produisent des effets généralisables et durables, l'identification de moyens pour cibler les difficultés fonctionnelles que présentent souvent les individus atteints et la vérification des bénéfices potentiels des mesures préventives.

Implications pour les parents, les services et les politiques

Les organisations professionnelles (par ex., l'American Association of Child and Adolescent Psychiatry et l'America Academy of Pediatrics)^{18,19} ont publié des lignes directrices pour l'évaluation et le traitement du TDAH, mais de tels guides professionnels sont rarement, voire jamais appliqués. De plus, il n'est pas certain que les assurances couvrent toujours ou même généralement les soins correspondant à de tels standards. Les familles doivent être conscientes que les professionnels de la santé consultés doivent avoir démontré leur expertise en matière de TDAH et qu'ils doivent connaître les comorbidités et déficits qui l'accompagnent généralement; les décideurs politiques doivent s'assurer qu'il existe des standards adéquats pour l'évaluation et le traitement de ce trouble. De grandes variations régionales du taux de diagnostic et de traitement du TDAH sont observées au sein des États-Unis²⁰ et à l'international.²¹ Les facteurs suivants, liés aux politiques publiques, pourraient jouer un rôle dans ces variations : la qualité de l'évaluation de la performance, la formation des professionnels, la couverture d'assurance disponible et la publicité pour le traitement (particulièrement la médication). Globalement, la connaissance du TDAH, la réduction des stigmas dans son identification et son traitement, l'établissement de politiques éclairées qui prévoient des traitements fondés scientifiquement et

l'identification de moyens adéquats pour évaluer les bénéfices de ces traitements sont des buts essentiels à atteindre pour que les jeunes atteints du TDAH et leur famille reçoivent des services optimaux.²²

Références

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: Author; 2013.
2. Pfiffner LJ, Haack LM. Nonpharmacologic treatments for childhood ADHD and their combination with medication. In: Nathan PE, Gorman JM, eds. A guide to treatments that work, 4th ed. New York: Oxford University Press; 2015:55-84.
3. Miller M, Hinshaw SP. Treatment for children and adolescents with ADHD. In: Kendall PC, ed. Child and Adolescent Therapy, 4th Edition: Cognitive-Behavioral Procedures. New York: Guilford Press; 2011:61-91.
4. Kass E, Posner J, Greenhill LL. Pharmacological treatments for attention-deficit/ hyperactivity disorder and disruptive behavior disorders. In: Nathan PE, Gorman JM, eds. A guide to treatments that work, 4th ed. New York: Oxford University Press; 2015:85-140.
5. Evans SW, Hoza B, eds. Treating attention deficit hyperactivity disorder: Assessment and intervention in developmental context. Kingston, NJ: Civic Research Institute; 2011.
6. Hinshaw SP. Moderators and mediators of treatment outcome for youth with ADHD: Understanding for whom and how interventions work. *Journal of Pediatric Psychology*. 2007;32(6):664-675.
7. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Abikoff HB, Conners CK, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: Comparing comorbid subgroups. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(2):147-158.
8. MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with ADHD: The MTA Study. *Archives of General Psychiatry*. 1999;56(12):1088-1096.
9. Owens EB, Hinshaw SP, Kraemer HC, Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, et al. Which treatment for whom for ADHD? Moderators of treatment response in the MTA. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2003;71(3):540-552.
10. Kazdin AE, Weisz JR. Identifying and developing empirically supported child and adolescent treatments. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1998;66(1):19-36.
11. Evans SW, Owens JS, Wymbs BT, Ray AR. Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2018;47(2):157-198.
12. Conners CK, Epstein JN, March JS, Angold A, Wells KC, Klaric J, et al. Multimodal treatment of ADHD in the MTA: An alternative outcome analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(2):159-167.
13. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB, et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(2):168-179.
14. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1999;56(12):1073-1086.
15. Hinshaw SP, Owens EB, Wells KC, Kraemer HC, Abikoff HB, Arnold LE, et al. Family processes and treatment outcome in the MTA: Negative/ineffective parenting practices in relation to multimodal treatment. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2000;28:555-568.
16. Abikoff H. ADHD psychosocial treatments: Generalization reconsidered. *Journal of Attention Disorders*. 2009;13(3):207-210.

17. Sonuga-Barke EJS, Halperin JM. Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: Potential targets for early intervention? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010;51(4):368-389.
18. American Association of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
19. American Academy of Pediatrics. ADHD: Clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-1022.
20. Fulton BD, Scheffler RM, Hinshaw SP, Levine P, Stone S, Brown TT, et al. National variation of ADHD diagnostic prevalence and medication use: Health care providers and educational policies. *Psychiatric Services*. 2009;60(8):1075-1083.
21. Hinshaw SP, Scheffler RM, Fulton BD, Aase H, Banaschewski T, Cheng W, et al. International variation in treatment procedures for ADHD: Social contexts and recent trends. *Psychiatric Services*. 2011;62(5):459-464.
22. Hinshaw SP. Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD): Controversy, developmental mechanisms, and multiple levels of analysis. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2018;14:291-316.