



Encyclopédie
sur le développement
des jeunes enfants



Hyperactivité et inattention (TDAH)

Mise à jour : Avril 2020

Éditeur au développement du thème :

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

Table des matières

Synthèse	3
Cognition et trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité NANDA ROMMELSE, PH.D., JUIN 2010	6
Génétique du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité PHILIP ASHERSON, PH.D., JANVIER 2011	12
TDAH et neuroscience SAMUELE CORTESE, M.D., PH.D., FRANCISO XAVIER CASTELLANOS, M.D., JANVIER 2011	19
Enfants présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : épidémiologie, comorbidité et évaluation ALICE CHARACH, M.SC., M.D., AVRIL 2020	25
Le traitement du TDAH IMEGHAN MILLER, M.A., 2STEPHEN P. HINSHAW, PH.D., SEPTEMBRE 2019	33

Synthèse

Est-ce important?

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est un trouble neuropsychiatrique qui se caractérise par un niveau d'agitation, d'impulsivité et d'inattention constant et atypique sur le plan du développement qui empêche l'enfant de fonctionner normalement dès son jeune âge. Le TDAH peut être divisé en trois types selon le genre de comportements les plus manifestes et la nature des symptômes : 1) le type inattentif; 2) le type hyperactif-impulsif; et 3) le type mixte. 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 à l'extérieur de celle-ci. On estime que le TDAH touche de 3 à 7 % des enfants d'âge scolaire dans le monde entier et on observe un plus haut taux de prévalence du TDAH 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). Chez plus de la moitié des personnes touchées, le TDAH persiste à l'âge adulte. Ses symptômes et ses troubles concomitants nuisent au fonctionnement des enfants à l'école sur le plan de la réussite scolaire et du comportement, ce qui fait que le taux d'achèvement des études secondaires est plus faible chez ces enfants. Ils seront aussi plus susceptibles d'éprouver des difficultés liées à l'emploi lorsqu'ils grandiront. On compte d'autres conséquences négatives liées au TDAH, dont des relations interpersonnelles difficiles et une plus grande prévalence des blessures accidentelles, des accidents de la route et des grossesses chez les adolescentes. 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 %). Cependant, la nature de l'influence génétique est encore inconnue. Les résultats tirés d'études publiées indiquent que le TDAH partage des influences génétiques avec d'autres troubles. On observe donc, par exemple, que les symptômes d'inattention partagent des influences génétiques avec la dyslexie, les symptômes d'hyperactivité-impulsivité avec les problèmes d'opposition et le TDAH avec les symptômes de l'autisme. De plus, on croit que les gènes responsables de la division cellulaire, de l'adhésion cellulaire et de la migration neuronale sont liés à l'apparition du TDAH. 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 diagnostic, 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 stimulants (tels que le méthylphénidate et le Ritalin^{MC}), dont les formes de préparations à action brève ou prolongée diffèrent, jouent un rôle important dans le traitement du TDAH. Plus récemment, on a vu apparaître sur le marché des médicaments non stimulants, comme l'atomoxétine, qui jouent aussi un rôle important dans

le traitement. 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. Le fait d'exercer les fonctions cognitives de façon directe, comme la mémoire de travail (qui permet de stocker et de manipuler l'information contenue dans la mémoire à court terme), s'est révélé prometteur en tant qu'intervention potentiellement efficace. Il est possible d'observer une amélioration du comportement chez certains enfants lorsqu'on retire certains aliments de leur alimentation, bien qu'on ne sache pas si l'on obtient les mêmes résultats chez la majorité des enfants. Il se peut également que le fait d'entraîner le cerveau de façon à améliorer l'activité électrique cérébrale ait une influence positive sur la vivacité d'esprit et le comportement de certains enfants. Ceci étant dit, une limite majeure de ces traitements est la faible généralisation de leurs effets bénéfiques dans plusieurs 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.

Cognition et trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Nanda Rommelse, Ph.D.

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

Juin 2010

Introduction

Le trouble déficitaire de l'attention avec 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 héritaires 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 hérissables et sont-ils associés aux mêmes gènes que le TDAH?

Une première étape nécessaire pour déterminer si les déficits des FE sont hérissables consiste à examiner ces fonctions chez des jumeaux. Les études sur les jumeaux permettent de distinguer l'influence de l'hérissabilité 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 hérissables. 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 hérissables 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 hérissables, 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, Aragues 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.

Génétique du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Philip Asherson, Ph.D.

Kings College London, Royaume-Uni

Janvier 2011

Introduction

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est un trouble courant qui se révèle pendant l'enfance et qui persiste fréquemment à l'âge adulte; il est associé à des déficits fonctionnels et cognitifs et à des troubles comorbides. Il s'agit d'un trouble qui se retrouve souvent chez plusieurs membres d'une même famille. De nombreuses études menées chez des jumeaux révèlent sa forte héritabilité, témoignant de la prédominance d'influences génétiques sur son étiologie. Ces études n'excluent pas l'importance des facteurs environnementaux, mais elles suggèrent que, dans la plupart des cas, ces facteurs interagissent avec des facteurs génétiques. Toutefois, dans certains cas, des facteurs environnementaux exceptionnels, tels qu'une privation sévère de la satisfaction des besoins fondamentaux au début de la vie,¹ ou des facteurs de risque génétiques exceptionnels, tels que de rares *variantes du nombre de copies*, de certains gènes,² pourraient exercer des effets importants sur le risque de TDAH. On ne connaît presque rien de la nature des influences génétiques sur ce trouble, mais on pense qu'il est surtout provoqué par les effets additifs et interactifs de variations génétiques courantes.

Sujet

Les études génétiques qui portent sur le TDAH sont utiles de deux façons. Premièrement, les études de génétique quantitative permettent d'estimer l'étendue des influences génétiques sur le TDAH et d'évaluer dans quelle mesure ces influences génétiques sont communes aux déficits cognitifs et fonctionnels cérébraux qui sont associés au TDAH ainsi qu'aux troubles et traits qui y sont comorbides. Deuxièmement, les études génétiques moléculaires permettent l'identification des facteurs de risque spécifiques qui sont impliqués, ce qui favorise une compréhension détaillée des mécanismes neurobiologiques et moléculaires en jeu.

Questions clés pour la recherche

Quelles sont les influences génétiques sur le TDAH et par quels mécanismes médiateurs ces influences génétiques se reflètent-elles dans le comportement? Comment les facteurs génétiques et environnementaux interagissent-ils dans l'étiologie du TDAH et des particularités comportementales et cognitives qui lui sont associées?

Résultats d'études récentes

Les études qui portent sur des jumeaux et des familles attestent que le TDAH est un trouble à tendance familiale, le risque qu'il se transmette aux enfants étant de l'ordre de cinq à dix fois celui de la population générale.^{3,4} La proportion de la variance phénotypique expliquée par les facteurs génétiques (par ex. l'héritabilité) se situe en moyenne autour de 76 %.⁵ L'analyse d'échantillons de jumeaux et d'enfants souffrant de TDAH et de leur famille suggère que la génétique influence le degré du TDAH dans toute la population et que la meilleure façon de concevoir ce trouble est en fait de le considérer comme étant l'expression extrême d'un ou de plusieurs trait(s) distribué(s) sur un continuum continu.³ Les deux domaines de symptômes du TDAH ? inattention et hyperactivité-impulsivité ? partagent la majorité de leurs influences génétiques, mais pas toutes, ce qui suggère que des processus génétiques et neurobiologiques uniques et partagés sont impliqués.⁶ D'autres études ont examiné dans quelle mesure les influences génétiques sont communes au TDAH et aux troubles et traits qui lui sont associés. Elles ont découvert que le TDAH, et en particulier les symptômes d'inattention du TDAH, partagent des influences génétiques avec la dyslexie;⁷ les symptômes d'hyperactivité-impulsivité avec problèmes d'opposition;⁸ et le TDAH avec symptômes des troubles du spectre autistique.⁹ On pense qu'il s'agit d'effets *pléiotropes* de certains gènes qui s'expriment dans plus d'un trouble clinique.

Plus récemment, le chevauchement d'effets familiaux sur le TDAH et des déficits cognitifs a permis d'identifier deux facteurs familiaux d'ordre cognitif.¹⁰ Le plus important, qui reflète 85 % de la variance familiale du TDAH, englobait toutes les influences familiales sur le temps de réaction et sa variabilité dans une tâche de temps de réaction; le second facteur, moins important, reflétait 12,5 % de la variance familiale du trouble et englobait toutes les influences familiales sur les erreurs d'omission et 60 % des influences familiales sur les erreurs de commission dans une *tâche go/no-go*. Par ailleurs, les facteurs cognitifs se sont révélés indépendants des effets génétiques partagés entre le TDAH et le QI.¹¹ Ces deux facteurs liés à la performance cognitive semblent donc réunir la plupart des influences familiales sur le TDAH et découleraient principalement de facteurs génétiques. En conséquence, il est à présent nécessaire de mener d'autres recherches afin d'identifier les facteurs génétiques qui sous-tendent ces deux facteurs familiaux cognitifs ainsi que les processus neurobiologiques impliqués. Il faudra aussi clarifier si ces facteurs cognitifs participent à la médiation des effets génétiques sur le comportement ou s'ils résultent plutôt d'effets pléiotropes.

Les études sur la génétique moléculaire du TDAH ont commencé au milieu des années 1990 et visaient à 'identifier quelles variantes de gènes candidats étaient associés au trouble. Les deux premières associations qui ont été découvertes entre ce trouble et des variantes génétiques impliquaient le gène codant pour le *récepteur dopaminergique D4* (DRD4) et le gène codant pour le transporteur de la dopamine DAT1. Par la suite, on a rapporté une association entre le trouble et un marqueur microsatellite situé près du gène codant pour le récepteur dopaminergique D5 (DRD5). Depuis lors, de nombreuses études de répliation ont été menées, avec toutefois peu de répliations indépendantes. Une méta-analyse des données disponibles appuie fortement l'hypothèse d'une association entre le trouble et les gènes DRD4 et DRD5, association qui atteignait des niveaux de signification (statistique) à l'échelle du génome entier dans l'étude de Li et collègues.¹² Les résultats concernant l'association avec le gène DAT1 se sont révélés beaucoup moins robustes, n'appuyant que faiblement l'hypothèse d'une association entre ce gène et le trouble.¹² Il existe toutefois quelques sources potentielles d'hétérogénéité qui pourraient expliquer ceci, parmi lesquelles : une association spécifique avec le TDAH sans la comorbidité d'un trouble des conduites,¹³ une association avec des haplotypes spécifiques (séquences d'ADN corrélées entre elles et corrélées avec une variation génétique correspondante),^{14,15} et

l'interaction avec des mesures environnementales telles que le tabagisme de la mère pendant la grossesse.¹⁶⁻¹⁸ Ces découvertes sur les gènes candidats sont importantes parce qu'elles constituent la première preuve directe que les gènes qui régulent la neurotransmission, en particulier la régulation du système dopaminergique, sont directement impliqués dans le risque de voir apparaître un TDAH. Elles confirment aussi les hypothèses a priori basées sur les effets immédiats et marqués des stimulants sur les symptômes du TDAH, qu'on attribue à l'effet des stimulants sur la disponibilité de la dopamine au niveau des synapses neuronales.

De nombreuses études sur d'autres gènes candidats ont été publiées, qui portaient principalement sur les systèmes *dopaminergique*, *sérotoninergique* et *noradrénergique*. Gizer et ses collègues¹⁹ ont publié récemment une revue méta-analytique dans laquelle ils ont rapporté une association significative entre le TDAH et plusieurs gènes (DRD4, DAT1, DRD5, DBH, ADRA2A, 5HTT, TPH2, MAOA, et SNAP25). Des recherches antérieures avaient estimé l'impact global des découvertes génétiques les plus répliquées et trouvé que près de 3,3 % de la variance totale du trouble s'expliquaient par les effets additifs des gènes concernés; ce qui représente seulement 4,3 % de l'héritabilité du TDAH, estimée à 76 %.²⁰ Il est donc clair que d'autres travaux sont nécessaires pour expliquer les autres influences génétiques sur le TDAH.

D'autres études ont exploité les puces qui détectent les *polymorphismes de nucléotides simples (PNS)* sur l'ADN et permettent ainsi le génotypage de marqueurs génétiques informatifs à travers tout le génome humain. Les PNS peuvent expliquer 80 % ou plus des variations génétiques courantes, ce nombre variant selon la densité des puces utilisées. Concernant le TDAH, les études d'association à l'échelle génomique doivent encore établir des associations inédites et les confirmer, puisqu'aucun PNS n'a encore atteint les seuils de signification à l'échelle génomique. Le problème est que les seuils de signification traditionnels allant de 0,05 à 0,001 seraient forcément satisfaits en analysant les PNS à travers tout le génome, à cause du très grand nombre d'haplotypes indépendants que contient le génome. Par conséquent, on recommande des seuils de signification plus élevés, de l'ordre de 5×10^{-8} , pour compenser la probabilité d'association avec le trouble, qui est à priori faible.²¹ Cela signifie que pour les troubles complexes les plus fréquents, il faudrait 12 000 échantillons ou plus pour identifier de façon fiable quelques PNS associés au trouble, puisque dans presque tous les cas, des *allèles* associés à un risque particulier n'ont permis d'identifier que de faibles risques génétiques, avec des rapports de cotes allant de 1,1 à 1,4 ou moins. La première étude d'association avec le TDAH à l'échelle génomique a examiné 438 784 PNS chez 958 trios formés d'enfants atteints de TDAH (tous types confondus) et de leurs parents. Les auteurs n'ont identifié aucun gène ayant un effet de modéré à important²² et aucun de leurs résultats n'a atteint les seuils de signification à l'échelle génomique. Toutefois, en étudiant un ensemble de 51 gènes candidats, une association significative a émergé entre le trouble et le groupe de PNS sélectionnés, qui impliquait principalement des gènes codant pour les neurotransmetteurs dopamine, noradrénaline et sérotonine. Par la suite, des résultats similaires ont été rapportés dans une étude qui combinait des données d'associations à l'échelle génomique provenant de plusieurs études.

Le gène codant pour la cadhérine (CDH13) présente un intérêt particulier, puisqu'il s'est révélé associé au TDAH dans quelques études d'association à l'échelle génomique et qu'il se trouve dans la seule région qui a atteint un seuil de signification statistique à cette échelle dans une méta-analyse d'études d'association portant sur le TDAH.²³⁻²⁵ Cette découverte ainsi que d'autres résultats d'études d'association à l'échelle génomique indiquent que les gènes impliqués dans la division cellulaire, l'adhésion cellulaire, la migration neuronale et la plasticité neuronale pourraient également accroître le risque de TDAH.²⁶

Globalement, il y a encore un long chemin à faire pour délimiter les facteurs génétiques particuliers qui expliquent la forte héritabilité du TDAH. Ces lacunes dans la connaissance sont toutefois courantes dans la recherche portant sur les troubles communs et plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer notre incapacité à bien saisir les mécanismes de l'héritabilité. Parmi elles, on trouve : la participation de nombreux gènes qui exerceraient chacun un très petit effet, une hétérogénéité génétique impliquant que le risque serait conféré par plusieurs gènes différents et plusieurs variants à l'intérieur de chaque gène, des interactions d'ordre supérieur entre gènes et environnement et une hétérogénéité étiologique. De plus, bien que des données récentes suggèrent que, dans quelques cas, des variations rares du nombre de copies de certains gènes pourraient constituer la cause principale du TDAH, nous ne comprenons pas encore en quoi ces variations ou d'autres types de variations génétiques rares contribuent à ce trouble.²

Finalement, la plupart des recherches génétiques se sont tournées vers l'identification des phénotypes intermédiaires et l'analyse des fonctions neurobiologiques qui assurent la médiation entre les gènes et le comportement; ces phénotypes intermédiaires se trouvent plus près du fonctionnement des gènes que les phénotypes comportementaux. Par exemple, des données probantes provenant de quelques études d'*IRM fonctionnelle* montrent que des variants génétiques spécifiques auraient des effets importants.^{27,28} Si ces effets étaient également montrés en lien avec les variables cognitives qui partagent des influences génétiques avec le TDAH, il serait possible d'identifier les variantes génétiques associées au TDAH en poursuivant des recherches génétiques sur les phénotypes intermédiaires. Puisque deux facteurs cognitifs familiaux (des temps de réaction variables et lents et une augmentation des erreurs d'omission et de commission dans des tâches cognitives)¹⁰ semblent réunir les principales influences des gènes sur le TDAH,¹⁰ il serait fort utile de focaliser les phénotypes intermédiaires sur les processus qui sous-tendent ces détériorations de la performance cognitive dans le TDAH.

Il est intéressant de noter que l'association la plus répliquée entre une mesure génétique et les mesures de la performance cognitive dans le TDAH est une association inverse entre la fonction cognitive et l'allèle du gène DRD4 associé au risque de TDAH. Chez les enfants atteints du trouble, la présence de l'allèle 7-répétition du gène DRD4, associé à un risque élevé de TDAH, est associée à moins de détérioration cognitive que la présence d'allèles non associés à un risque.²⁹ Cette découverte inattendue a aussi été faite avec le gène ZNF804A chez des schizophrènes,³⁰ ce qui laisse à penser qu'il s'agirait d'un résultat courant dans les troubles neuropsychiatriques. Ces données suggèrent que la performance cognitive pourrait indiquer l'existence de sources importantes d'hétérogénéité, le groupe moins atteint sur le plan cognitif signalant une pathogenèse moléculaire discrète.

Lacunes de la recherche

D'autres travaux sont nécessaires pour identifier les variants génétiques à la fois rares et fréquents qui

expliquent l'héritabilité du TDAH; ils devront impliquer de très grands échantillons et des technologies futures de séquençage du génome entier. La recherche en neurobiologie doit se concentrer sur des mesures qui sont corrélées avec le TDAH du point de vue génétique et utiliser des données sur l'association génétique afin de déterminer la nature des processus cognitifs, neuronaux et cellulaires qui amènent les risques génétiques à se refléter sur le comportement. Les études génétiques qui portent sur le TDAH chez l'adulte n'en sont qu'à leurs débuts, mais on s'attend à ce que des facteurs génétiques influencent le risque de persistance et de rémission du trouble au cours du passage de l'enfance à l'âge adulte. Finalement, d'autres travaux devront porter sur l'identification des risques environnementaux qui agissent d'une façon additive ou interactive avec les risques génétiques associés au TDAH.

Conclusions

Le TDAH est un trouble fortement héritable qui se manifeste pendant l'enfance et qui persiste souvent à l'âge adulte. Les études génétiques quantitatives aident à comprendre les liens étiologiques qui existent entre ce trouble et des troubles et traits concomitants, ainsi que les processus cognitifs qui assurent la médiation des effets génétiques sur le comportement. Des recherches supplémentaires doivent être menées pour comprendre les processus qui sous-tendent les déficits cognitifs associés au TDAH, déficits qui se retrouvent sur le plan du temps de réaction et des erreurs d'omission et de commission. Les gènes impliqués dans le système dopaminergique, en particulier DRD4 et DRD5, ont été incriminés dans l'étiologie du TDAH, et les études d'association à l'échelle génomique ont montré que d'autres gènes régulant la neurotransmission et la neurologie du développement interviennent, tels que SNAP-25 et CDH13. Des études récentes ont identifié certaines variations rares du nombre de copies de certains gènes comme étant un risque majeur associé au TDAH, mais elles ne semblent présentes que dans quelques cas. D'autres travaux sont nécessaires pour expliquer les mécanismes qui sous-tendent l'héritabilité du TDAH, qui doit être éclaircie par les variants génétiques associés jusqu'à présent au TDAH.

Implications

Les études familiales, de jumeaux et d'adoption ont beaucoup influencé la façon dont nous percevons le TDAH, et, par ricochet, la prise de décisions sur le plan clinique. Nous savons que ce trouble est en grande partie héréditaire et que des influences génétiques expliquent sa stabilité au cours du temps. Par ailleurs, les études génétiques nous ont aidés à comprendre le développement des troubles comorbides au TDAH. Les travaux à venir utiliseront les données génétiques pour identifier des sous-groupes distincts du point de vue étiologique, dans le but d'améliorer la prévision des résultats cliniques et d'élaborer de nouvelles stratégies d'intervention ciblées pour traiter le TDAH et prévenir son évolution vers l'âge adulte. Il s'agit de stratégies cruciales en raison des coûts personnel et sociétaux très élevés de ce trouble, notamment les problèmes d'éducation et d'emploi, les taux élevés d'accidents et le risque accru d'anxiété, de dépression, de toxicomanie, d'alcoolisme et de comportement antisocial.

Références

1. Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2008;36(3):385-98.
2. Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, D'arcy M, deBerardinis R, Frackelton E, Kim C, Lantieri F, Muganga BM, Wang L,

- Takeda T, Rappaport EF, Grant SF, Berrettini W, Devoto M, Shaikh TH, Hakonarson H, White PS. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular Psychiatry* 2010;15(6):637-46.
3. Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, Fleischman K, Knight J, Andreou P, Arnold R, Altink M, Boer F, Boholst MJ, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Fliers E, Howe-Forbes R, Gabriëls I, Heise A, Korn-Lubetzki I, Marco R, Medad S, Minderaa R, Müller UC, Mulligan A, Psychogiou L, Rommelse N, Sethna V, Uebel H, McGuffin P, Plomin R, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatric Genetic* 2008;147B(8): 1450-60.
 4. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology* 2000;18(1):1-16.
 5. 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):1313-23.
 6. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2007;35(6):999-1008.
 7. Paloyelis Y, Rijdsdijk F, Wood AC, Asherson P, Kuntsi J. The genetic association between ADHD symptoms and reading difficulties: The role of inattentiveness and IQ. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2010;38(8):1083-95.
 8. Wood AC, Rijdsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Hyperactive-impulsive symptom scores and oppositional behaviours reflect alternate manifestations of a single liability. *Behavior Genetics* 2009;39(5):447-60.
 9. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(5):535-42.
 10. Kuntsi J, Wood AC, Rijdsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P. Separation of cognitive impairments in attention deficit hyperactivity disorder into two familial factors. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(11):1159-67.
 11. Wood AC, Rijdsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J. The relationship between ADHD and key cognitive phenotypes is not mediated by shared familial effects with IQ. *Psychological Medicine* 2010:1-11.
 12. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006;15(14):2276-84.
 13. Zhou K, Chen W, Buitelaar J, Banaschewski T, Oades RD, Franke B, Sonuga-Barke E, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Lasky-Su J, Taylor E, Brookes KJ, Xu X, Neale BM, Rijdsdijk F, Thompson M, Asherson P, Faraone SV. Genetic heterogeneity in ADHD: DAT1 gene only affects probands without CD. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatric Genetic* 2008;147B(8):1481-7.
 14. Asherson P, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, Ebstein RP, Buitelaar J, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Faraone SV. Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(4):674-7.
 15. Brookes KJ, Xu X, Anney R, Franke B, Zhou K, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Faraone SV, Asherson P. Association of ADHD with genetic variants in the 5'-region of the dopamine transporter gene: evidence for allelic heterogeneity. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatric Genetic* 2008;147B(8):1519-23.
 16. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, Chen CK, Huang YS, Sethna V, Taylor E, Chen W, Breen G, Asherson P. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(1):74-81.
 17. Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Esser G, Laucht M. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *Journal of Pediatrics* 2008;152(2):263-9.
 18. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *Journal of Pediatrics* 2003;143(1):104-10.
 19. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics* 2009;126(1):51-90.
 20. Kuntsi J, Neale BM, Chen W, Faraone SV, Asherson P. The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD. *Behavioral and Brain Function* 2006;2:27.

21. Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genetic Epidemiology* 2008;32(3):227-34.
22. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Asherson P, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke E, Mulas F, Taylor E, Laird N, Lange C, Daly M, Faraone SV. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1337-1344.
23. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1392-8.
24. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Chen W, Asherson P, Buitelaar J, Banaschewski T, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Daly M, Laird N, Lange C, Faraone SV. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1345-54.
25. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, Craig DW, Romanos J, Heine M, Meyer J, Freitag C, Warnke A, Romanos M, Schäfer H, Walitza S, Reif A, Stephan DA, Jacob C. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of Neural Transmission* 2008;115(11):1573-85.
26. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics* 2009;126(1):13-50.
27. Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biological Psychiatry* 2008;63(9):852-7.
28. Green AE, Munafò MR, DeYoung CG, Fossella JA, Fan J, Gray JR. Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:710-720.
29. Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joober R. Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2009;34(2):88-101.
30. Walters JT, Corvin A, Owen MJ, Williams H, Dragovic M, Quinn EM, Judge R, Smith DJ, Norton N, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Muglia P, Moskvin V, Dwyer S, O'Donoghue T, Morar B, Cooper M, Chandler D, Jablensky A, Gill M, Kaladjieva L, Morris DW, O'Donovan MC, Rujescu D, Donohoe G. Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(7):692-700.

TDAH et neuroscience

¹Samuele Cortese, M.D., Ph.D., ²Franciso Xavier Castellanos, M.D.

1,2NYU Langone Medical Center Child Study Center, États-Unis, ²Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, États-Unis

Janvier 2011

Introduction

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est une affection neuropsychiatrique extrêmement courante pendant l'enfance. On estime qu'elle touche 3 à 7 % des enfants d'âge scolaire à l'échelle mondiale.¹ En raison des symptômes de ce trouble et des comorbidités d'ordre psychiatrique qui y sont fréquemment associés, les personnes qui en souffrent peuvent être exposées à des conflits familiaux, des relations médiocres avec leurs pairs et des échecs scolaires ou professionnels. Par conséquent, le TDAH représente un fardeau énorme pour la société.²

Problèmes

- Actuellement, on diagnostique le TDAH selon un ensemble de critères comportementaux;¹ cette « subjectivité » dans le diagnostic favorise la controverse.
- La présentation clinique des sujets qui souffrent d'un TDAH peut varier, ce qui crée de la confusion dans les milieux cliniques ainsi que dans ceux de la recherche.
- La classification actuelle ne tient pas compte des variations des symptômes qui apparaissent au cours du développement.
- Actuellement, aucun traitement curatif à long terme n'est disponible.³

Sujet

Les découvertes du domaine naissant qu'est la neuroscience pédiatrique seront nécessaires pour passer de la classification fondée sur la description clinique des symptômes à un modèle basé sur les causes du trouble. Un tel modèle mécaniste est susceptible de mener à une caractérisation objective des patients par une définition plus précise des sous-types du TDAH ainsi qu'à une éventuelle mise au point de traitements efficaces basés sur la pathophysiologie.

Contexte de la recherche

Les contributions les plus fructueuses à la compréhension du TDAH sont susceptibles de tirer leur origine d'un réseau de recherches translationnel multidisciplinaire comprenant la physiologie, la psychologie, la neurologie, la psychiatrie, la bioinformatique, la neuro-génétique, la biologie cellulaire et moléculaire et la neuroscience des systèmes.

Questions clés pour la recherche

Parmi les questions qui peuvent faire l'objet de recherches par des méthodes neuroscientifiques, les suivantes sont des questions clés:

- Le cerveau des personnes qui souffrent d'un TDAH est-il différent du point de vue morphologique de celui de témoins qui ne souffrent pas de ce trouble?
- Le cerveau des personnes qui souffrent d'un TDAH fonctionne-t-il différemment?
- La neurochimie du cerveau varie-t-elle en cas de TDAH?
- Quelles sont les causes des dysfonctionnements putatifs?
- Quelles sont les voies développementales menant aux anomalies cérébrales?

Résultats récents de la recherche

Le cerveau des personnes qui souffrent d'un TDAH est-il différent du point de vue morphologique?

Les premières études par *IRM* (imagerie par résonance magnétique) structurale ont rapporté plusieurs différences morphologiques significatives entre les cerveaux des sujets atteints de TDAH et ceux des témoins, bien que les résultats n'aient pas toujours été cohérents entre eux.⁴ Une méta-analyse⁵ a montré que les zones du cerveau qui présentent les réductions les plus marquées en surface ou en volume chez les sujets atteints par rapport aux témoins incluent des zones spécifiquement impliquées dans l'organisation et le contrôle des mouvements, ainsi que le volume de l'hémisphère droit et celui du cerveau entier. Cependant, la plupart des études considérées portaient sur une zone d'intérêt précise et se concentraient sur relativement peu de structures cérébrales faciles à mesurer. Une méta-analyse plus récente⁶ d'études *morphométriques voxel à voxel* (qui ne sont pas biaisées sur le plan spatial) a révélé que seule la perte de volume du *putamen* droit était significative dans toutes les études, cette conclusion demeurant tout de même provisoire étant donné le nombre limité (sept) d'études disponibles. On a récemment examiné des aspects auparavant négligés, tels que l'épaisseur, la courbure, la profondeur des plis du cerveau, ainsi que la forme des structures cérébrales. Un patron atypique de la surface et une diminution de son étendue ainsi que des anomalies dans la forme de certaines structures peu explorées par les premières études, telles que le *système limbique* et le *thalamus*, ont été rapportés.⁷

Finalement, des études récentes d'*imagerie en tenseur de diffusion*, technique qui permet une exploration quantitative de la matière blanche, montrent une altération de la connectivité structurale dans les voies qui relient le *cortex préfrontal* droit aux *ganglions de la base* ainsi que dans les voies qui relient le *gyrus cingulaire* au *cortex entorhinal*.⁸

Le cerveau des personnes qui souffrent d'un TDAH fonctionne-t-il différemment?

La littérature portant sur l'imagerie fonctionnelle dans les cas de TDAH est trop vaste pour qu'on puisse l'explorer de façon systématique dans cet article. Nous rapportons les résultats des principales revues systématiques et méta-analyses disponibles.

Le regroupement des résultats probants⁹ des études effectuées avec l'IRM fonctionnelle révèle une hypoactivité frontale affectant diverses zones du cortex (*cortex antérieur cingulaire*, le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex préfrontal inférieur et le cortex orbitofrontal), ainsi que des zones qui leur sont reliées (telles que des parties des ganglions de la base, du thalamus et du *cortex pariétal*). Il est intéressant de constater que ces résultats reflètent généralement les parties anatomiques mises en lumière par les études d'imagerie structurelle.

Une méta-analyse d'études par *EEG* quantitative a révélé une augmentation de la *puissance thêta* et une diminution de la *puissance bêta* chez les personnes atteintes de TDAH comparativement aux témoins.¹⁰ Le résultat le plus reproductible des études ayant utilisé des *potentiels évoqués* est une réduction du *potentiel P3 postérieur* dans une tâche auditive présentant un «*oddball* » (ou stimulus discordant).¹¹ Considérés dans leur ensemble, les résultats fonctionnels et structuraux donnent à penser que des anomalies s'étendent à de multiples structures du cerveau.

Conséquemment, les chercheurs dans le domaine du TDAH se concentrent actuellement sur l'étude des dysfonctionnements des *réseaux neuronaux distribués*. Une analyse relativement nouvelle évaluant la connectivité fonctionnelle pendant le repos et lors de l'exécution d'une tâche semble être particulièrement prometteuse pour mieux comprendre les anomalies de ces réseaux complexes qui sont présumées sous-tendre le TDAH.¹² Des données probantes préliminaires appuient la fameuse hypothèse de l'interférence du mode par défaut dans le TDAH, selon laquelle la modulation inefficace des fluctuations de base du réseau interfère avec le fonctionnement optimal des circuits neuronaux qui sous-tendent l'exécution des tâches actives.¹³

La neurochimie du cerveau varie-t-elle en cas de TDAH?

La convergence des données génétiques, de *neuroimagerie*, neuropsychopharmacologiques et animales suggère que plusieurs systèmes de neurotransmetteurs (comme les systèmes dopaminergique, noradrénergique, sérotoninergique et possiblement cholinergique nicotinique) sont impliqués dans la physiopathologie du TDAH.¹⁴

Des études spectroscopiques préliminaires ont rapporté des altérations du ratio entre la *créatine* et plusieurs neurotransmetteurs (des composés de la choline, le N-acétyl-aspartate et le glutamate/la glutamine [qui régule la *dopamine*]).¹⁵

Quelles sont les causes des dysfonctionnements putatifs?

Le TDAH est un trouble fortement héritable (héritabilité ~0,76).¹⁶ Toutefois, les résultats des études génétiques ont été décevants jusqu'à présent. Une méta-analyse des analyses de liaison sur tout le génome n'a révélé de liaison significative que pour une région du chromosome 16, ce qui donne à penser qu'il n'y a probablement

pas d'influence de plusieurs gènes dont l'effet serait modérément important.¹⁷ Une méta-analyse récente d'études d'association sur tout le génome n'a pas réussi à trouver d'associations significatives.¹⁸ Certaines méta-analyses ont étayé une contribution petite mais significative de plusieurs gènes candidats uniques liés principalement au système dopaminergique (DRD4, DRD5, DAT1, HTR1B et SNAP25) mais les données sont discordantes pour beaucoup d'autres gènes candidats.¹⁹ Récemment, une liaison significative à travers tout le génome, caractérisée par clonage positionnel et répliquions multiples, a mis en évidence le rôle potentiel d'un nouveau gène, celui de la latrophiline 3 (LPHN3).^{20;21}

Parmi plusieurs facteurs de risque environnementaux candidats, une revue systématique récente²² a confirmé le rôle plausible du tabagisme maternel pendant la grossesse et de la prématurité sur les risques de TDAH.

Quelles sont les voies développementales menant aux anomalies cérébrales?

Une étude longitudinale récente a rapporté un retard de la maturation du cerveau d'environ trois ans dans le TDAH. La persistance du TDAH était associée à une trajectoire développementale déviante, alors que la rémission tendait à être associée à la normalisation des déficiences anatomiques.⁷

Lacunes de la recherche

- Comment les anomalies structurelles et fonctionnelles de la connectivité sont-elles reliées?
- À quelles étapes du développement les perturbations des réseaux neuronaux apparaissent-elles et se manifestent-elles clairement?
- Est-ce que les facteurs génétiques ayant de petits effets pourraient être identifiés si nous formions de très larges échantillons ? Quels seraient les phénotypes pertinents à cibler pour de telles approches à grande échelle?
- Quels sont les rôles des facteurs génétiques au-delà des *polymorphismes mononucléotidiques*? Une étude récente a découvert une augmentation des *variations du nombre de copies* (VNC) dans le TDAH.²³ Ces variations structurelles observées dans l'ADN, telles que les insertions, les délétions et les duplications, se produisent fréquemment dans la population, mais leur signification clinique spécifique est incertaine.
- Quelle est la meilleure façon de comprendre les interactions entre gènes et variables environnementales (biologiques et psychosociales)?
- Comment les divers facteurs étiologiques mènent-ils aux anomalies neuronales?
- Quels sont les effets bénéfiques potentiels des interventions fondées sur la physiopathologie? Par exemple, le neurofeedback²⁴ et, dans une moindre mesure, la stimulation magnétique transcrânienne²⁵ constituent des approches prometteuses, bien que d'autres données probantes soient nécessaires.

Conclusions

Les connaissances émanant des neurosciences ont montré de façon catégorique que les cerveaux des enfants qui souffrent de TDAH sont différents de ceux des enfants témoins. La recherche menée sur les bases neurobiologiques du TDAH est passée récemment d'un modèle fondé sur des différences régionales du

cerveau à une trame caractérisée par une perturbation de la connectivité entre plusieurs zones. Actuellement, nous obtenons encore principalement des informations sur les éléments individuels de ces réseaux. Dans un proche avenir, nous devrons mieux comprendre comment ces éléments s'assemblent.

Même s'il existe encore des obstacles d'ordre technique et méthodologique, nous découvrons aussi les bases génétiques des dysfonctionnements observés et les facteurs environnementaux qui interagissent possiblement, de façon complexe, avec ces bases génétiques.

Des études longitudinales coûteuses et pleines de défis ont commencé à nous donner un aperçu des voies développementales qui mènent à des anomalies cérébrales et de leur relation avec les symptômes du TDAH. Au fur et à mesure que ces éléments s'éclairciront, les experts de ce trouble seront plus aptes à concevoir des interventions fondées sur l'étiophysio-pathologie du TDAH avec la possibilité d'une efficacité à long terme.

Implications pour les parents, les services et les politiques

Bien que les neurosciences aient aidé à faire progresser nos connaissances de l'étiophysio-pathologie du TDAH, nous n'avons jusqu'à présent découvert aucun marqueur neurobiologique qui soit à la fois spécifique et sensible. Par conséquent, les parents doivent savoir que le diagnostic de ce trouble est encore fondé sur des critères comportementaux.

Cependant, la véritable explosion de la recherche sur le TDAH qui s'appuie sur les neurosciences, combinée à la cadence rapide des progrès technologiques, rendront les prochaines années passionnantes et fructueuses en ce qui concerne la compréhension de ce trouble. Les tests neurobiologiques qui pourraient éventuellement être mis au point pour diagnostiquer le TDAH ne remplaceront pas le jugement clinique. Cependant, dans un proche avenir, les services cliniques devront intégrer les méthodes émanant des neurosciences dans leur pratique. Les chercheurs des domaines de l'imagerie et de la génétique devront former des réseaux pour affronter les défis à venir dans la recherche. Un financement substantiel sera inévitablement nécessaire pour appuyer ces travaux mais nous nous attendons à ce que les résultats potentiels et leurs retombées en termes de santé publique justifient les coûts économiques.

Références

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSMIV-TR)*. 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing inc; 2000.
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.
3. Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2001;11:25-34.
4. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics* 1997;36:381-393.
5. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;61:1361-1369.
6. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:51.
7. Shaw P, Rabin C. New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging. *Current Psychiatry Reports* 2009;11:393-398.
8. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping* 2010;31:904-916.

9. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology Psychiatry* 2006;47:1051-1062.
10. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2006;23:440-455.
11. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:184-198.
12. Castellanos FX, Kelly C, Milham MP. The restless brain: attention-deficit hyperactivity disorder, resting-state functional connectivity, and intrasubject variability. *Canadian Journal of Psychiatry* 2009;54:665-672.
13. Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2007;31:977-986.
14. Russell VA. Reprint of "Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder". *Journal of Neuroscience Methods* 2007;166(2):I-XIV.
15. Perlov E, Philipsen A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, Hesslinger B, Buechert M, Henning J, Ebert D, Tebartz Van Elst L. Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: review and meta-analysis. *World Journal of Biological Psychiatry* 2009;10:355-365.
16. Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clinics of North America* 2010;33:159-180.
17. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medicine Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B:1392-1398.
18. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone SV, Nguyen TT, Schäfer H, Holmans P, Daly M, Steinhausen HC, Freitag C, Reif A, Renner TJ, Romanos M, Romanos J, Walitza S, Warnke A, Meyer J, Palmason H, Buitelaar J, Vasquez AA, Lambregts-Rommelse N, Gill M, Anney RJ, Langely K, O'Donovan M, Williams N, Owen M, Thapar A, Kent L, Sergeant J, Roeyers H, Mick E, Biederman J, Doyle A, Smalley S, Loo S, Hakonarson H, Elia J, Todorov A, Miranda A, Mulas F, Ebstein RP, Rothenberger A, Banaschewski T, Oades RD, Sonuga-Barke E, McGough J, Nisenbaum L, Middleton F, Hu X, Nelson S; Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry* 2010;49:884-897.
19. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2010;19:237-257.
20. Arcos-Burgos M, Jain M, Acosta MT, Shively S, Stanescu H, Wallis D, Domené S, Vélez JI, Karkera JD, Balog J, Berg K, Kleta R, Gahl WA, Roessler E, Long R, Lie J, Pineda D, Londoño AC, Palacio JD, Arbelaez A, Lopera F, Elia J, Hakonarson H, Johansson S, Knappskog PM, Haavik J, Ribases M, Cormand B, Bayes M, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Hervas A, Maher BS, Faraone SV, Seitz C, Freitag CM, Palmason H, Meyer J, Romanos M, Walitza S, Hemminger U, Warnke A, Romanos J, Renner T, Jacob C, Lesch KP, Swanson J, Vortmeyer A, Bailey-Wilson JE, Castellanos FX, Muenke M. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Molecular Psychiatry* 2010.
21. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Bosch R, Richart C, Palomar G, Gastaminza X, Bielsa A, Arcos-Burgos A, Muenke M, Castellanos FX, Cormand B, Bayés M, Casas M. Contribution of Latrophilin 3 (LPHN3) to the genetic susceptibility to ADHD in adulthood: a replication study. *Genes Brain and Behavior*. In press.
22. Faraone SV. The aetiology of ADHD: Current challenges and future prospects. Paper presented at the 1st International EUNETHYDIS meeting. 26-28 May, 2010. Amsterdam, Netherlands.
23. Williams NM. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet*. In press.
24. Arns M, de RS, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical & EEG Neuroscience Journal* 2009;40:180-189.
25. Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. *World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:755-758.

Enfants présentant un trouble déficitaire de l'attention avec 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 déficitaire de l'attention avec 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 déficitaire de l'attention avec 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 déficitaire de l'attention avec 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 déficitaire de l'attention avec 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.