



REVUE ANNUELLE DE LA RECHERCHE : PERSPECTIVES SUR LES PROGRÈS DE LA SCIENCE DU TDAH - DE LA CARACTÉRISATION À LA CAUSE

EDMUND J.S. SONUGA-BARKE, 1,2 STEPHEN P. BECKER, 3,4 SVEN BOLTE,
5,6

FRANCISCO XAVIER CASTELLANOS, 7,8 BARBARA FRANKE, 9 JEFFREY
H. NEWCORN, 10 JOEL T. NIGG, 11 LUIS AUGUSTO ROHDE, 12,13 ET
EMILY SIMONOFF

1 SCHOOL OF ACADEMIC PSYCHIATRY, INSTITUTE OF PSYCHOLOGY,
PSYCHIATRY AND NEUROSCIENCE, KING'S COLLEGE LONDON, LONDRES,
ROYAUME-UNI

2 DEPARTMENT OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY, AARHUS
UNIVERSITY, AARHUS, DANEMARK ;

3 DIVISION OF BEHAVIORAL MEDICINE AND CLINICAL PSYCHOLOGY, CINCINNATI CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER, CINCINNATI, OH, ÉTATS-UNIS ;

4 DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE, UNIVERSITY OF CINCINNATI COLLEGE OF MEDICINE, CINCINNATI, OH, USA ;

5 DÉPARTEMENT DE LA SANTÉ DES FEMMES ET DES ENFANTS, KAROLINSKA INSTITUT ET, STOCKHOLM, SUÈDE ;

6 DIVISION DE PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT, CENTER FOR PSYCHIATRY RESEARCH, STOCKHOLM COUNTY COUNCIL, STOCKHOLM, SUÈDE ;

7 DÉPARTEMENT DE PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT, NEW YORK UNIVERSITY GROSSMAN SCHOOL OF MEDICINE, NEW YORK, NY, ÉTATS-UNIS ;

8 NATHAN KLINE INSTITUTE FOR PSYCHIATRIC RESEARCH, ORANGEBURG, NY, ÉTATS-UNIS ;

9 DÉPARTEMENTS DE GÉNÉTIQUE HUMAINE ET DE PSYCHIATRIE, DONDEES INSTITUTE FOR BRAIN, COGNITION AND BEHAVIOUR, RADBOUD UNIVERSITY MEDICAL CENTER, NIJMEGEN, PAYS-BAS ; 10 ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI, NEW YORK, NY, USA ;

11 DEPARTMENT OF PSYCHIATRY, OREGON HEALTH AND SCIENCE UNIVERSITY, PORTLAND, OR, USA ;

12 ADHD OUTPATIENT PROGRAM AND DEVELOPMENTAL PSYCHIATRY PROGRAM, HOSPITAL DE CLINICA DE PORTO ALEGRE, FEDERAL UNIVERSITY OF RIO GRANDE DO SUL, PORTO ALEGRE, BRAZIL ;

13 NATIONAL INSTITUTE OF DEVELOPMENTAL PSYCHIATRY, SAO PAULO, BRAZIL ;

14 DEPARTMENT OF PSYCHIATRY, OREGON HEALTH AND SCIENCE UNIVERSITY, PORTLAND, OR, USA.

La science du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) est motivée par un objectif translationnel : la découverte et l'exploitation de connaissances sur la nature du TDAH au profit des personnes dont la vie est affectée par ce trouble. Au cours des cinquante dernières années, la recherche scientifique a fait d'énormes progrès dans la caractérisation du TDAH et dans la compréhension de ses corrélats et de ses causes.

Cependant, la traduction de ces connaissances scientifiques en avantages cliniques a été limitée.

Dans cette revue, nous présentons une étude sélective et ciblée du domaine scientifique du TDAH, en donnant notre point de vue personnel sur ce qui constitue le consensus scientifique, sur les nouvelles pistes importantes à mettre en évidence et sur les principales questions en suspens à aborder à l'avenir.

Nous couvrons deux grands domaines : la caractérisation clinique et les facteurs de risque, les processus causaux et les voies neuro-biologiques.

La première partie se concentre sur l'évolution du TDAH, les caractéristiques et conditions concomitantes, et l'impact fonctionnel de la vie avec le TDAH - y compris la déficience, la qualité de vie et la stigmatisation.

Dans la deuxième partie, nous explorons les influences génétiques et environnementales et les processus cérébraux médiateurs supposés.

Dans la dernière partie, nous réfléchissons à l'avenir du concept de TDAH à la lumière des thèmes scientifiques transversaux et des reformulations conceptuelles récentes qui considèrent les traits du TDAH comme faisant partie d'un spectre plus large de neurodivergence.

MOTS-CLÉS : TDAH ; DÉVELOPPEMENT ; STIGMATISATION ; IMAGERIE CÉRÉBRALE ; GÉNÉTIQUE.

RÉSUMÉ

La science du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) est motivée par un objectif translationnel : la découverte et l'exploitation des connaissances sur la nature du TDAH au profit des personnes dont il affecte la vie. Au cours des cinquante

dernières années, la recherche scientifique a fait d'énormes progrès dans la caractérisation de l'état du TDAH et dans la compréhension de ses corrélats et de ses causes.

Cependant, la traduction de ces connaissances scientifiques en avantages cliniques a été limitée. Dans cette revue, nous proposons une enquête sélective et ciblée sur le domaine scientifique du TDAH, en fournissant nos points de vue personnels sur ce qui constitue le consensus scientifique, les nouvelles pistes importantes à mettre en évidence et les principales questions en suspens à aborder à l'avenir. Nous couvrons deux grands domaines - la caractérisation clinique et, facteurs de risque, processus causaux et voies neurobiologiques .

La première partie se concentre sur l'évolution du TDAH, les caractéristiques et conditions concomitantes et l'impact fonctionnel de la vie avec le TDAH - y compris la déficience, la qualité de vie et la stigmatisation.

Dans la deuxième partie, nous explorons les influences génétiques et environnementales et les processus cérébraux médiateurs putatifs. Dans la dernière section, nous réfléchissons à l'avenir de la construction du TDAH à la lumière de thèmes scientifiques transversaux et de reformulations conceptuelles récentes qui intègrent les traits du TDAH dans un spectre plus large de neurodivergence.

Introduction : Le visage changeant de la science du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité

Le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH), tel qu'il est actuellement formulé dans les manuels de diagnostic (c'est-à-dire le DSM-5 et la CIM-11), représente la dernière étape d'une longue histoire de tentatives visant à caractériser un groupe de symptômes précoces et persistants qui se chevauchent :

L'hyperkinésie, l'inattention et l'impulsivité connues pour nuire à la vie des personnes concernées par l'altération fonctionnelle qu'elles créent, à la fois à court et à long terme.

Ces formulations décrivent, et donc conceptualisent implicitement, le TDAH comme une entité singulière et catégorique avec des frontières claires et définissables à la fois entre le trouble et le non-trouble et entre le TDAH et d'autres troubles, causés par un dysfonctionnement chez le patient (Sonuga-Barke, 2020).

Cette façon de penser le TDAH, bien que sujette à des ajustements mineurs dans des aspects spécifiques des critères de diagnostic introduits à la suite d'un examen périodique des preuves scientifiques disponibles, *est restée fondamentalement inchangée pendant des décennies.*

Cependant, au cours de la même période, d'énormes progrès ont été réalisés dans notre compréhension scientifique du TDAH qui semblent remettre en question les éléments fondamentaux de ce modèle conceptuel en soulignant, par exemple, sa *dimensionnalité, son hétérogénéité causale et son*

chevauchement génétique et neurobiologique avec d'autres conditions (Posner, Polanczyk et Sonuga-Barke, 2020); caractéristiques connues pour être partagées avec d'autres troubles psychiatriques et neuro-développementaux.

Ces découvertes ont conduit certains à se demander dans quelle mesure le cadre de diagnostic actuel correspond aux découvertes scientifiques sur la structure causale sous-jacente de la maladie (par exemple, Musser & Raiker, 2019) .

Dans cette revue, notre objectif est de faire le point sur l'état de la science du TDAH ; examiner les développements récents à la lumière du consensus passé tout en identifiant les questions clés qui doivent être traitées à l'avenir.

Le document est présenté en deux grandes sections.

Le premier se concentre sur la caractérisation du TDAH en termes de cours de développement, de caractéristiques et de traits corrélés et de conditions qui se chevauchent, et son impact sur la vie des individus affectés.

Dans la deuxième section, nous examinons les facteurs de risque, les processus causaux et les voies neurobiologiques en termes d'architecture génétique, d'influences environnementales et de structure, de fonction et de chimie cérébrales.

Le travail actuel diffère des revues précédentes de la science du TDAH à plusieurs égards. En particulier, en remplissant notre objectif distinctif de caractériser le consensus préalable dans le domaine tout en regardant vers l'avenir, nous avons voulu

permettre aux voix individuelles des auteurs d'être entendues, en encourageant une certaine subjectivité dans les axes adoptés, les interprétations faites, et les questions identifiées. Pour y parvenir, chaque auteur s'est vu confier la responsabilité de diriger un domaine particulier dans lequel il possédait une expérience spécialisée (bien que, pour être honnête, compte tenu de l'étendue de leur expérience, la plupart des auteurs auraient pu diriger la plupart des sections) : Luis Rohde - développement de la cartographie ; Emily Simonoff et Stephen Becker – caractéristiques corrélées et conditions qui se chevauchent ; Sven Bolte – impact de vivre avec le TDAH ; Barbara Franke – gènes ; Joel Nigg – environnements ; Xavier Castellanos et Jeffrey Newcorn – cerveau ; Edmund Sonuga-Barke – l'avenir du concept TDAH. Des ébauches de sections ont été diffusées pour être modifiées à la lumière des commentaires des autres auteurs par le biais d'un processus coordonné et modéré par Sonuga-Barke. La décision finale concernant le contenu de chaque section revenait cependant toujours aux auteurs responsables. Le document n'est donc ni une revue systématique (bien que rigoureusement fondée sur des données empiriques), ni une déclaration de consensus (bien qu'il y ait eu un large consensus). Grâce à cette nouvelle approche, nous espérons provoquer un débat et stimuler la réflexion sur les réalisations passées de la science du TDAH et sur les prochaines étapes les plus importantes.

Caractérisation

Malgré un certain nombre de changements importants dans les manuels successifs du DSM et de la CIM, la conception et la

formulation du diagnostic du TDAH sont restées essentiellement inchangées pendant de nombreuses décennies - il s'agit d'un trouble neuro-développemental catégorique, apparaissant dans l'enfance, marqué par des niveaux inappropriés pour l'âge, extrêmes et invalidants. d'inattention, et/ou d'hyperactivité et d'impulsivité. Dans cette section, nous examinons dans quelle mesure certains aspects de cette formulation résistent à la lumière des preuves d'études récentes, puis nous formulons des questions clés pour une enquête future.

Tracer le parcours de développement

Dans les domaines des troubles du développement neurologique et de la santé mentale, on met de plus en plus l'accent sur l'intervention précoce et la prévention. [Comprendre l'évolution](#) d'une affection dès ses premières manifestations est une condition préalable au succès de telles approches.

Consensus préalable

Le TDAH a été traditionnellement conceptualisé comme une condition neurodéveloppementale avec un début précoce dans l'enfance et une évolution régulière avec une rémission limitée (Posner et al., [2020](#)).

Les études longitudinales des trajectoires développementales du TDAH de l'enfant à l'adulte apportent un soutien qualifié à cette caractérisation tout en offrant une vision plus nuancée et complexe en ce qui concerne certains aspects (Wootton et al., [2022](#)).

Pour la plupart des personnes diagnostiquées avec le TDAH, les symptômes et, dans une certaine mesure, la déficience,

apparaissent en effet pour la première fois dans la petite enfance, même lorsque leur premier diagnostic formel est plus tard dans la vie (Kieling et al., 2010).

En fait, le TDAH peut être diagnostiqué de manière fiable dans la période préscolaire où l'hyperactivité et l'impulsivité ont tendance à être les symptômes les plus importants et certains déficits neurocognitifs associés au trouble sont déjà détectables (Shephard et al., 2022) .

De plus, bien que les niveaux globaux de symptômes observables diminuent tout au long de la vie à partir de l'enfance dans la population générale (Wootton et al., 2022), la majorité des personnes diagnostiquées avec le TDAH dans l'enfance présentent encore des symptômes et/ou des déficiences suffisantes pour un diagnostic dans l'adolescence et le début de l'âge adulte (Breda et al., 2021 ; Faraone, Biederman, & Mick, 2006).

En effet, le Traitement Multimodal du TDAH(MTA), utilisant des données recueillies à plusieurs âges tout au long du développement, a suggéré que la récupération complète/rémission soutenue pendant la période allant jusqu'à l'âge adulte est rare, survenant chez moins de 10 % des personnes atteintes de TDAH (Sibley et al., 2021) .

Des études longitudinales ont établi que l'impulsivité et l'inattention sont plus persistantes tout au long du développement que l'hyperactivité, tant dans la population générale que dans les échantillons cliniques (Willcutt et al., 2012). Les présentations du DSM (inattentif vs hyperactif/impulsif) ne sont pas stables sur le plan du développement - reflétant des

manifestations plus transitoires et limitées dans le temps d'une condition fluctuante que les sous-types réels (Willcutt et al., 2012) . Si le TDAH persiste jusqu'au début de l'âge adulte, il semble y avoir plus de chances de persister plus tard dans la vie par la suite (Karam et al., 2015). Au-delà des symptômes de base, il y a des changements dans le schéma des problèmes de santé mentale concomitants à mesure que les individus grandissent. Par exemple, alors que dans l'enfance, le trouble oppositionnel avec provocation (ODD) et le trouble des conduites (TC) sont les affections les plus fréquentes qui coexistent avec le TDAH, la toxicomanie et les troubles de l'humeur et de l'anxiété deviennent des cooccurrences plus fréquentes à l'âge adulte (Franke et al., 2018) .

Les déterminants de la persistance du TDAH ne sont pas définitivement établis. Une méta-analyse des facteurs de l'enfance prédisant la persistance du TDAH à l'âge adulte a révélé que la gravité des symptômes et la cooccurrence avec le trouble des conduites et le trouble dépressif majeur étaient des prédicteurs statistiquement significatifs (Caye et al., 2016).

Les facteurs génétiques tels que les antécédents familiaux de TDAH et le risque polygénique de TDAH, bien que prometteurs, nécessitent davantage d'investigations.

Nouveaux prospects

Le TDAH peut être une maladie d'apparition tardive
L'idée que le TDAH est toujours une maladie qui apparaît dans l'enfance a été remise en question par des données récentes provenant de plusieurs pays (par exemple, Caye, Sibley, Swanson et Rohde, 2017 ; Sibley et al., 2018) suggérant que certaines personnes avec un adolescent ou un diagnostic

précoce chez l'adulte ont une variante tardive de la maladie ; bien qu'il existe un différend sur les taux exacts de TDAH d'apparition tardive, avec des estimations allant d'environ 30 % à 87 % des personnes présentant un TDAH à l'âge adulte (Breda et al., 2021).

Une analyse approfondie suggère que les individus avec la variante putative d'apparition tardive pourraient différer de leurs homologues d'enfance de manière importante. Ils semblent avoir des symptômes moins graves et/ou une responsabilité génétique plus faible pour le TDAH et/ou peuvent avoir vécu dans des familles plus favorables pendant l'enfance et/ou avoir un QI plus élevé - ou une combinaison de ces facteurs (Asherson & Agnew-Blais, 2019) .

Cependant, c'est un autre domaine qui a besoin de plus de recherche. Ces nouvelles données sur le TDAH d'apparition tardive suggèrent que les cliniciens devraient envisager la possibilité d'un diagnostic de TDAH à l'âge adulte, même si les seuils cliniques des symptômes d'inattention et/ou d'hyperactivité/impulsivité et/ou de la déficience n'ont pas été atteints pendant l'enfance.

Les fluctuations des symptômes et des déficiences dans le temps sont très courantes

La notion selon laquelle le TDAH qui apparaît dans l'enfance est une condition persistante et stable a été récemment remise en question dans une analyse détaillée de ses trajectoires de développement. Par exemple, les données de suivi naturaliste du MTA ont démontré que plus de 60 % des enfants atteints de

TDAH de type combiné présentaient une évolution fluctuante des symptômes avec, dans la terminologie clinique, des périodes répétées de rémission et de récurrence - même lorsque la première était définie de manière conservatrice comme un manque de (un) des symptômes importants de TDAH, (b) une déficience et (c) un traitement au cours des six derniers mois (Sibley et al., 2021). Il a été suggéré que ce profil inégal est le résultat de l'interaction entre les exigences environnementales variables dans le temps et la vulnérabilité génétique sous-jacente (Sibley et al., 2021).

1

Le sex-ratio homme/femme est de plus en plus équilibré avec l'âge

Pendant l'enfance, environ 2,5 et 4 fois plus d'hommes que de femmes présentent un TDAH dans les études de population et/ou cliniques, respectivement (Faraone et al., 2021).

Il est de plus en plus évident que ce ratio change considérablement à mesure que l'on passe de l'adolescence à l'âge adulte, une proportion de plus en plus importante de cas de TDAH étant des femmes (Franke et al., 2018).

Ce phénomène, en ce qui concerne les échantillons cliniques, est susceptible de s'expliquer en partie par un biais de référence (par exemple, une tendance plus élevée à référer les hommes dans l'enfance en raison d'hyperactivité et de problèmes de comportement, et une plus grande recherche de traitement par les femmes à l'âge adulte). Il y a d'autres hypothèses à explorer (voir Hinshaw, Nguyen, O'Grady, & Rosenthal, 2022, pour un résumé).

Premièrement, les modifications des hormones sexuelles liées à la puberté peuvent jouer un rôle (Hinshaw et al., [2022](#)).

Deuxièmement, les femmes pourraient avoir besoin d'une présentation plus sévère pour recevoir un diagnostic de TDAH dans l'enfance en raison de l'opérationnalisation du diagnostic reposant sur des échantillons composés principalement de garçons, mais, comme la gravité est le principal prédicteur de la persistance, le TDAH a alors tendance à persister à l'adolescence et à l'âge adulte pour elles, plus que pour les hommes.

Troisièmement, les enfants de sexe féminin sont peut-être mieux en mesure de masquer une déficience dans l'enfance, cet «avantage» s'estompant à l'adolescence et au-delà.

Quatrièmement, les hommes atteints de TDAH pourraient avoir des trajectoires plus négatives que les femmes, par exemple, se retrouver plus fréquemment en prison ou même mourir prématurément.

Questions en suspens

Pouvons-nous prédire les schémas d'apparition, de persistance et de rémission du TDAH ?

Être en mesure de prédire de manière prospective l'apparition et la persistance/rémission du TDAH facilitera une approche plus personnalisée de l'intervention. Une enquête portant sur trois échantillons de population du Royaume-Uni, du Brésil et des États-Unis a récemment fourni la preuve qu'un calculateur de risque utilisant des données cliniques et démographiques recueillies pendant l'enfance, comme le calculateur de risque de Framingham pour les troubles cardiovasculaires, pourrait

fonctionner de manière adéquate à cet égard (Caye et al., 2020).

Il reste à déterminer quels prédicteurs seront les plus importants dans ces modèles et si les données cliniques et/ou démographiques, pré- et/ou périnatales, le risque polygénique et/ou les déterminants de la petite enfance et/ou les données neuropsychologiques amélioreront leurs performances. Il est également difficile de savoir si les modèles de prédiction générés dans un échantillon se généraliseront à d'autres. À cet égard, le calculateur de risque mentionné ci-dessus a été évalué dans un nouvel échantillon (la cohorte brésilienne à haut risque) ; il a démontré des performances adéquates dans son format d'origine et a montré que l'ajout d'informations sur le risque polygénique et la prématurité du TDAH n'améliorait pas la précision (Lorenz et al., 2022).

Peut-on prévenir l'apparition du TDAH grâce à une intervention précoce ?

Si nous pouvons identifier de manière prospective quels jeunes enfants développeront le TDAH plus tard dans la vie, il peut être possible d'intervenir tôt pour réduire le risque de TDAH ou améliorer son impact. Une méta-analyse récente fournit des preuves prometteuses que le ciblage des précurseurs liés au TDAH, tels qu'une autorégulation déficiente ou d'autres déficits des fonctions exécutives, peut réduire les symptômes du TDAH (Shephard et al., 2022).

Cela reste flou à partir de cet examen; cependant, si les interventions peuvent modifier les précurseurs de risque du TDAH (c'est-à-dire une véritable prévention) ou simplement

réduire les manifestations précoces de la maladie elle-même (c'est-à-dire le traitement).

Qu'arrive-t-il au TDAH chez les personnes âgées?

Actuellement, presque rien n'est connu sur les étapes ultérieures de la vie des trajectoires de développement du TDAH. Les symptômes et les déficiences associées progressent-ils, restent-ils stables ou disparaissent-ils à mesure que les personnes vieillissent ? Une enquête récente utilisant le registre médical suédois a suggéré une association forte et significative entre le TDAH à l'âge adulte et la démence ultérieure (Du Rietz et al., 2021). Il peut être particulièrement important de comprendre les implications cliniques de la relation entre ces deux conditions, en particulier compte tenu de leur chevauchement phénotypique et neuropsychologique (Mendonca et al., 2021).

Le TDAH peut-il avoir des résultats positifs ?

Les études longitudinales se sont largement concentrées sur l'impact négatif du TDAH sur la vie des individus. Plus récemment, la perspective de la neurodiversité a attiré l'attention de la communauté des chercheurs sur les approches basées sur les forces (Sonuga-Barke & Thapar, 2021).

Cela soulève la question suivante : les personnes atteintes de TDAH peuvent-elles trouver un créneau productif dans lequel elles peuvent exceller au cours de leur développement ? Cela pourrait impliquer, par exemple, l'exploitation d'une capacité créative à « sortir des sentiers battus » ou l'énergie, le dynamisme et la prise de risque requis par les entrepreneurs qui réussissent ?

Bien que les premiers résultats restent controversés, une revue

systematique suggère que les traits positifs pourraient être liés aux traits du TDAH (Hoogman, Stolte, Baas et Kroesbergen, 2020).

Conceptualisation des caractéristiques corrélées et des conditions concomitantes

Des études statistiques ont établi que les symptômes déterminants du TDAH, l'inattention et l'hyperactivité/impulsivité, se regroupent et se distinguent des autres dimensions de la psychopathologie (Willcutt et al., 2012). Néanmoins, il existe une corrélation substantielle entre ce groupe de symptômes du TDAH et d'autres caractéristiques et traits psychologiques, [et la cooccurrence avec d'autres troubles du développement neurologique et de santé mentale est courante \(Reale et al., 2017](#)

[\)](#) . Cela a soulevé des questions sur le statut de ces éléments concomitants. Quand devrions-nous étendre la caractérisation du

TDAH pour inclure ces caractéristiques, et quand devrions-nous

les accepter comme des phénomènes cliniques distincts mais qui se chevauchent ?

Consensus préalable

Les deux domaines les plus souvent proposés pour être inclus dans une caractérisation plus large du TDAH sont [les difficultés](#)

de régulation des émotions (ERD) et le rythme cognitif lent (SCT)(Barkley, DuPaul, & McMurray, 1990 ; Lahey, Schaughency, Hynd, Carlson, & Nieves , 1987).

L'ERD (Emotion regulation deficits), comme la sensibilité à la colère/l'irritabilité ou la faible tolérance à la détresse, est présente chez environ 40 à 50 % des enfants atteints de TDAH, particulièrement prononcée parmi les présentations combinées du TDAH et associée à la persistance du TDAH (Faraone et al., 2019) .

L'association avec le TDAH n'est pas prise en compte par des conditions concomitantes telles que le TOP et l'anxiété (Nigg, Karalunas, Feczko et Fair, 2020).

Le SCT (Le Sluggish Cognitive Tempo) est une constellation d'éléments cognitifs (par exemple, rêverie excessive, être « perdu dans le brouillard ») et moteurs (par exemple, sous-actif, se déplaçant lentement) (Becker et al., 2016), avec un groupe de travail international qui a récemment proposé de changer le nom de cet ensemble de symptômes au syndrome de désengagement cognitif (CDS ; Becker et al., 2022).

Ces comportements affectent 25 à 40 % des jeunes TDAH, en particulier ceux qui présentent des présentations combinées ou principalement inattentives (Barkley, 2013).

Le SCT est empiriquement distinct, bien que fortement lié aux symptômes du TDAH, en particulier l'inattention (Becker et al., 2016). La recherche examinant la validité convergente et discriminante vis-à-vis du SCT du TDAH a produit des instruments psychométriquement solides et cliniquement utiles (Becker, 2021).

L'ERD et le SCT contribuent tous deux à la déficience liée au TDAH (Becker et al., 2016 ; Faraone et al., 2019). L'ERD liée au TDAH est associée à une qualité de vie (QoL) réduite, à une déficience sociale et à de moins bons résultats scolaires/ professionnels chez les enfants et les adultes (Faraone et al., 2019) .

Le SCT est associé à un retrait social, à des symptômes d'intériorisation (en particulier la dépression) et à de moins bons résultats fonctionnels (Becker et al., 2016). SCT et ERD, bien que des entités statistiquement et cliniquement distinctes, sont souvent corrélées (Becker et al., 2016).

Cependant, l'ERD seclive spécifiquement avec l'hyperactivité/ impulsivité (Faraone et al., 2019) et le SCT avec l'inattention (Becker et al., 2016).

Un troisième domaine, les problèmes de sommeil, même s'ils n'atteignent pas le seuil d'un trouble du sommeil, sont également extrêmement fréquents chez les personnes atteintes de TDAH, bien que moins fréquemment proposés dans le cadre d'un phénotype étendu, bien que le « sommeil agité » soit un symptôme pour le diagnostic dans le DSM. -III. Les enfants, les adolescents et les adultes atteints de TDAH sont plus susceptibles que leurs pairs d'avoir un sommeil insuffisant et/ou de moins bonne qualité (Cortese, Faraone, Konofal et Lecendreux, 2009 ; Díaz-Román, Mitchell et Cortese , 2018) .

Ces effets sont plus forts pour les mesures subjectives (par exemple, les déclarations des parents) que pour les mesures objectives (par exemple, la polysomnographie). Les problèmes de sommeil dans le TDAH sont associés à une qualité de vie

inférieure, à un mauvais fonctionnement familial et à une augmentation du TOP et de la dépression (Lunsford-Avery, Krystal et Kollins, 2016). L'ERD est augmentée après une perte de sommeil (Short, Booth, Omar, Ostlundh et Arora, 2020). L'ERD et le SCT sont tous deux corrélés à un mauvais sommeil la nuit et à la somnolence diurne (Fredrick, Yeaman, Yu, Langberg, & Becker, 2022 ; Lunsford-Avery et al., 2016).

En ce qui concerne les affections concomitantes, le TDAH « pur » est l'exception plutôt que la règle sur le plan clinique. Des études basées sur la population, tenant compte des biais potentiels de détermination et de référence dans les échantillons cliniques, démontrent des taux considérablement élevés de pratiquement toutes les conditions psychiatriques et neurodéveloppementales chez les enfants et les adultes atteints de TDAH (Green, McGinley, Meltzer, Ford, & Goodman, 2005 ; Lichtenstein , Carlstrom, Rastam, Gillberg et Anckarsater, 2010).

Le TOP, l'anxiété et la dépression concomitantes sont prédominants dans l'enfance (Wilens et al., 2002).

L'autisme concomitant se présente également généralement dans la petite enfance, bien que le diagnostic puisse être retardé, peut-être en raison de l'éclipse du diagnostic (Kentrou, de Veld, Mataw et Begeer, 2019).

L'inattention est plus fortement liée au retrait et à la dépression, et l'hyperactivité-impulsivité est plus souvent liée à des conditions comportementales (Willcutt et al., 2012). Les affections concomitantes sont généralement associées à une plus grande persistance du TDAH pendant l'enfance (Riddle et al., 2013) et à l'âge adulte (Caye et al., 2016).

Après avoir contrôlé les taux de base de la population par sexe, les femmes atteintes de TDAH sont plus susceptibles d'être atteintes d'autisme, de déficience intellectuelle, de ODDD/CD et de schizophrénie (Ottosen et al., 2019), de comportement suicidaire (Hinshaw et al., 2022 ; Ottosen et al., 2019), trouble de la personnalité (Ottosen et al., 2019), et les troubles liés à la toxicomanie (Biederman, Newcorn, & Sprich, 1991 ; Ottosen et al., 2019) mais pas l'anxiété et la dépression, qui ont augmenté de la même manière chez les femmes sans TDAH que chez celles atteintes de TDAH.

Le chevauchement avec les conditions physiques est également courant, mais n'entre pas dans le cadre de cette revue (voir, par exemple, Galera et al., 2022). Ce degré élevé de chevauchement remet en question les diagnostics catégoriques actuels en mettant en évidence les limites floues des conditions et la possibilité de l'existence distincte de ce que l'on pourrait appeler des troubles hybrides contenant des éléments de différents domaines cliniques.

Il existe un certain nombre d'explications possibles à la cooccurrence. Premièrement, le chevauchement et l'ambiguïté sont courants dans les symptômes qui définissent différentes catégories de diagnostic (par exemple, la difficulté à se concentrer sur le diagnostic du TDAH, l'anxiété et la dépression, et « interrompre les autres » peut refléter l'impulsivité du TDAH ou l'autisme avec une compréhension sociale altérée). Cela crée des problèmes, en particulier dans les recherches qui reposent sur des questionnaires ou des entretiens très structurés, qui peuvent attribuer des symptômes de manière incorrecte.

Cependant, même dans ces cas, les cooccurrences ne sont pas simplement le résultat du contenu des symptômes qui se chevauchent, car les conditions concomitantes créent plus de déficience (Mak et al., [2021](#)).

Deuxièmement, les études jumelles et familiales illustrent la variance génétique partagée entre le TDAH et les affections concomitantes, en particulier l'autisme (Miller et al., [2019](#) ; Polderman, Hoekstra, Posthuma, & Larsson, [2014](#)) mais aussi le

TOP (Thapar, Harrington, & McGuffin, [2001](#)), l'anxiété, la dépression et la toxicomanie (Chang, Lichtenstein et Larsson, [2012](#)).

Des études de génétique moléculaire ont également montré des variantes génétiques partagées entre le TDAH et d'autres affections, notamment l'autisme et la dépression (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, [2019](#)).

Troisièmement , les expositions environnementales extrêmes, y compris les expositions prénatales aux toxines (par exemple, l'alcool) (Wozniak, Riley et Charness, [2019](#)), la prématurité (Sciberras, Mulraney, Silva et Coghill, [2017](#)) et la privation psychosociale sévère (Sonuga-Barke et al., [2017](#)) augmentent le risque partagé de multiples troubles neurodéveloppementaux (p.ex. autisme, TDAH et déficience intellectuelle) .

Des facteurs postnatals communs partagés, tels que le manque de soutien parental et les problèmes de relations avec les pairs, peuvent jouer un rôle important dans le développement de troubles émotionnels concomitants (Gustavson et al., [2021](#) ; Mikami & Hinshaw, [2006](#)).

Quatrièmement , il peut également y avoir des médiateurs neuropsychologiques partagés. Des fonctions exécutives déficientes, courantes dans le TDAH (Willcutt, Doyle, Nigg, Pennington, & Pennington, 2005), sont également observées dans l'autisme (Craig et al., 2016), la dépression (Fenesy & Lee, 2019) et l'anxiété (Nyberg et al., 2021), et ils semblent être à l'origine de sa cooccurrence avec l'autisme (Lukito et al., 2017) et la dépression (Fenesy & Lee, 2019) en particulier. Sur le plan du développement, l'inflexibilité cognitive est plus importante chez les jeunes enfants autistes avec d'autres difficultés de FE augmentant avec l'âge, tandis que les problèmes d'inhibition sont plus importants chez les jeunes enfants atteints de TDAH (Visser, Rommelse, Greven et Buitelaar, 2016). Les facteurs génétiques expliquent certaines de ces covariances (Brooker et al., 2020), bien que la FE puisse être relativement dépendante de l'état, s'améliorant avec la rémission de la dépression (Biringer et al., 2005) et des médicaments stimulants dans le TDAH (Coghill et al., 2014).

Nouveaux prospects

L'ERD peut délimiter un sous-type de diagnostic

L'impulsivité émotionnelle (augmentation rapide de la réactivité en réponse aux événements) et l'autorégulation émotionnelle déficiente peuvent représenter un sous-type spécifique de DRE du TDAH (Martel, 2009). Cela est prometteur comme moyen d'analyser l'hétérogénéité du TDAH, de faire progresser la prédiction clinique et de guider la sélection des interventions (Nigg, Karalunas, et al., 2020). La délimitation des profils de tempérament irritable, aigu et doux améliore encore les

descriptions de l'hétérogénéité du TDAH (Karalunas, Gustafsson, Fair, Musser et Nigg, 2019).

Le SCT semble atténuer les difficultés scolaires liées au TDAH

Les données longitudinales montrent que l'inattention SCT et TDAH sont associées de manière différentielle à un rendement inférieur en lecture et en mathématiques, respectivement (Becker, Burns, Leopold, Olson et Willcutt, 2018). Peut-être lié à cela, le SCT semble représenter un pont prometteur entre la science clinique et les études sur l'errance mentale en psychologie cognitive et en neurosciences (Becker & Barkley, 2021).

Un sommeil insuffisant ou insuffisant pourrait jouer un rôle causal dans le TDAH

Une étude sur la restriction/prolongation du sommeil a trouvé des preuves qu'une durée de sommeil raccourcie peut entraîner une augmentation des symptômes d'inattention du TDAH, mais pas d'hyperactivité-impulsivité, chez les adolescents atteints de TDAH (Becker et al., 2019) .

Ces résultats prolongent les travaux menés auprès d'enfants d'âge scolaire, qui ont constaté que le manque de sommeil avait un impact sur l'attention et, dans une moindre mesure, sur la DRE (Davidson, Rusak, Chambers et Corkum, 2019) .

ERD et SCT partagent des facteurs de risque et des processus neuronaux avec des problèmes de sommeil.

Le manque de sommeil et le TDAH (Gregory, Agnew-Blais, Matthews, Moffitt et Arseneault, 2017) ainsi que l'impulsivité et la colère/frustration peuvent avoir des origines génétiques communes (Miadich et al., 2020). Le TDAH et les troubles du sommeil partagent des déficits d'éveil (Owens et al., 2013) et ont des corrélats neuronaux communs, en particulier dans les réseaux de contrôle cognitif et de saillance (Shen et al., 2020). Outre le lien étroit entre elles et le sommeil, les fonctions circadiennes peuvent être impliquées dans le TDAH (Bijlenga, Vollebregt, Kooij, & Arns, 2019), l'ERD (Gruber & Cassoff, 2014) et le SCT (Fredrick, Yeaman, et al., 2022).

Des caractéristiques plus larges du TDAH peuvent aider à expliquer la cooccurrence du TDAH et d'autres conditions

L'ERD a une pertinence trans-diagnostique dans les psychopathologies émotionnelles et comportementales (Aldao, Gee, De Los et Seager, 2016). C'est une caractéristique commune de la dépression et de l'anxiété ainsi que du TDAH (Mayer et al., 2022). Il existe des corrélations génétiques comportementales entre l'ERD, le TDAH et l'humeur (Merwood et al., 2014). L'irritabilité précoce est associée au score de risque polygénique du TDAH (Riglin et al., 2017). Des analyses longitudinales dans une cohorte de population suggèrent que le TDAH et la DRE liée à l'autisme sont des médiateurs du risque de dépression ultérieure (Eyre et al., 2019). Le SCT, associé à la fois au TDAH et à la dépression (Becker et al., 2016), prédit la future dépression adulte (Smith, Zald et Lahey, 2020), peut-être via des processus de pairs négatifs (Fredrick, Langberg, &

Becker, 2022). Les problèmes de sommeil sont liés à l'anxiété, à la dépression et à l'ERD chez les enfants atteints de TDAH, avec des associations longitudinales bidirectionnelles (Lunsford-Avery et al., 2016). Les données expérimentales montrant que la restriction du sommeil augmente la dépression et que la SCT renforce l'inférence causale (Becker, Tamm, Epstein et Beebe, 2020). Les troubles du sommeil peuvent être mécaniquement trans-diagnostiques via leur relation réciproque et leur neurobiologie partagée avec la dérégulation des émotions (Harvey, Murray, Chandler et Soehner, 2011).

Les corrélations gène-environnement peuvent lier le TDAH à d'autres conditions de développement

Les personnes atteintes de TDAH subissent une multitude d'expositions environnementales négatives qui semblent entraîner certaines conditions concomitantes. En particulier, les taux de maltraitance sont élevés dans le TDAH, et ceux-ci sont liés à l'agressivité, l'anxiété et la dépression ultérieures (Craig, Bondi, O'Donnell, Pepler et Weiss, 2020 ; Peleikis, Fredriksen et Faraone , 2022) . Des corrélations environnementales à la fois passives et évocatrices sont impliquées (par exemple, Harold et al., 2013 ; Ratanatharathorn et al., 2021) : des études jumelles suggèrent que les comportements du TDAH évoquent des réponses négatives, qui entraînent des problèmes ultérieurs (Ohlsson Gotby, Lichtenstein, Långström, & Pettersson , 2018), tandis que l'association entre la maltraitance et les symptômes maternels du TDAH est cohérente avec le rôle de la corrélation passive gène-environnement (Gul & Gurkan, 2018).

Questions en suspens

L'ERD et/ou le SCT devraient-ils être considérés comme faisant partie des critères de diagnostic du TDAH et/ou comme spécificateurs du TDAH ?

Les preuves de l'ERD en tant que caractéristique essentielle du TDAH se multiplient et ces caractéristiques informent les modèles de dérégulation en tant que cadre d'organisation pouvant informer la nosologie. En ce qui concerne ce dernier, le TDAH présente une grande hétérogénéité, et les caractéristiques du phénotype plus large peuvent être informatives au-delà des dimensions des symptômes du TDAH et des présentations définies par le DSM (Nigg, Karalunas, et al., 2020). Comme mentionné ci-dessus, cela a été examiné en relation avec la DRE avec des preuves prometteuses émergentes (Karalunas et al., 2019 ; Nigg, Karalunas, et al., 2020).

[Les études futures doivent étendre ces types d'analyses aux SCT et aux problèmes de sommeil.](#)

Les présentations du TDAH sont-elles les mêmes lorsqu'elles sont accompagnées de conditions concomitantes ?

Les classifications diagnostiques actuelles, basées sur des manifestations externes plutôt que sur la physiopathologie sous-jacente, peuvent être limitées lorsqu'elles sont appliquées à des phénotypes qui se chevauchent. Des recherches futures explorant les mécanismes sous-jacents seront nécessaires avec

un phénotypage plus approfondi des profils de symptômes et des biomarqueurs pour élucider les facteurs de risque partagés et spécifiques qui contribueront à une classification plus valide.

Les domaines phénotypiques plus larges sont-ils des cibles d'intervention utiles ?

Des découvertes récentes mettent en évidence la valeur potentielle du développement d'interventions spécifiques au TDAH qui agissent en ciblant SCT et ERD. Par exemple, les interventions visant à réduire la propension à la colère, une dimension très pertinente de l'irritabilité, pourraient réduire le risque de résultats négatifs ultérieurs tels que l'anxiété chez les personnes atteintes de TDAH (Karalunas et al., 2019). De plus, il est important d'évaluer si le SCT et l'ERD prédisent la réponse au traitement aux interventions actuelles fondées sur des données probantes pour le TDAH.

Un contrôle thérapeutique efficace du TDAH a-t-il des effets positifs à long terme sur les affections concomitantes ?

Tout comme il a été difficile de discerner les effets à long terme des interventions sur les symptômes du TDAH, il n'est pas clair si un bon contrôle du TDAH réduit les conditions concomitantes en cours ou à apparition ultérieure. Comprendre si ces effets du traitement sont médiés par l'amélioration des symptômes du TDAH est essentiel à la prise de décision concernant la poursuite du traitement lorsque les symptômes du TDAH ne sont plus altérés.

Quels enfants atteints de TDAH sont résilients à une exposition environnementale défavorable ?

Bien que nous sachions que les enfants atteints de TDAH sont plus susceptibles d'avoir des expériences négatives qui peuvent conduire au développement de problèmes concomitants, on comprend moins les processus qui confèrent la résilience à ces expériences. Comme une forte régulation des émotions est liée à une plus grande résilience dans la population générale, il est plausible que cela puisse agir comme un élément protecteur en termes de réduction du risque de problèmes émotionnels.

Impact de vivre avec le TDAH

Traditionnellement, les chercheurs ont concentré leur caractérisation du TDAH et les cliniciens leurs efforts thérapeutiques, principalement sur les principaux symptômes ; l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Cependant, ces dernières années, une focalisation plus holistique et centrée sur la personne sur l'impact de la vie avec le TDAH en termes de déficience fonctionnelle, de qualité de vie (QoL) et de stigmatisation a commencé à prévaloir.

Consensus préalable

La déficience est une caractéristique déterminante du TDAH et peut être observée dans de multiples domaines – émergeant à travers l'interaction complexe entre les capacités/handicaps d'un individu et le contexte environnemental dans lequel il vit et opère. Les profils de déficience varient considérablement entre les personnes atteintes de TDAH, mais les principaux défis

fonctionnels sont largement partagés (Bölte et al., 2018). Dans toutes les cultures, le TDAH a un impact négatif sur les relations entre pairs et frères et soeurs (Ros et Graziano, 2018). Le TDAH est associé à des comportements à risque marqués par des taux plus élevés de grossesse chez les adolescentes, de jeu, d'accidents et de décès prématurés (Shoham, Sonuga-Barke, Yaniv et Pollak, 2021). Les symptômes hyperactifs-impulsifs sont en corrélation avec la prise de risques, les accidents et l'exclusion sociale par les pairs, tandis que les symptômes d'inattention sont en corrélation avec de faibles performances scolaires/professionnelles et une faible confiance en soi (Willcutt et al., 2012). La déficience persiste à l'âge adulte dans plus de la moitié des cas (Song et al., 2021) et est aggravée par la présence d'autres problèmes de développement neurologique et de santé mentale (Jangmo et al., 2021). La déficience peut être sous-estimée chez les femmes pendant l'enfance (Mowlem, Agnew-Blais, Taylor et Asherson, 2019) peut-être liée aux différences entre les sexes dans les profils des affections concomitantes (Rucklidge, 2010). Les femmes peuvent également faire plus d'efforts pour cacher les défis et répondre aux attentes sociales (de Schipper et al., 2015). La qualité de vie et, en conséquence, le bien-être et la satisfaction de vivre, sont considérablement réduits dans le TDAH - bien qu'il existe une grande variation interindividuelle. En général, la qualité de vie globale autodéclarée est réduite dans les domaines de la vie et au fil du temps par rapport aux individus au développement typique, les enfants (Jonsson et al., 2017) et les adultes étant affectés (Lensing, Zeiner, Sandvik et Opjordsmoen, 2015). La qualité de vie est davantage affectée lorsque des conditions concomitantes sont présentes (Klassen, Miller et Fine, 2004). Les effets du TDAH sont comparables à

ceux observés dans les affections pédiatriques graves (Coghill et Hodgkins, 2016). La qualité de vie des parents et des frères et soeurs est également réduite (Peasgood et al., 2021).

Les personnes atteintes de TDAH peuvent subir des préjugés, des stéréotypes et de la discrimination en raison, souvent, de l'étiquette diagnostique. Ces formes de stigmatisation, lorsqu'elles sont intériorisées, peuvent conduire à un sentiment d'aliénation qui réduit la recherche d'aide et diminue l'estime de soi (Clement et al., 2015). Alimentée par des idées fausses sur ses causes et des informations erronées sur les médicaments (Hinshaw et Scheffler, 2014), la stigmatisation du TDAH est courante au sein de la famille, du public et des professionnels (Lebowitz, 2016). La stigmatisation liée au TDAH est plus prononcée que dans les troubles d'apprentissage spécifiques, mais moins que dans le cas du trouble bipolaire (Kaushik, Kostaki et Kyriakopoulos, 2016).

L'utilisation de termes biomédicaux par les cliniciens et les scientifiques (par exemple, maladie, anomalie) pour l'expérience d'être différent peut être stigmatisante, bien que certains termes, tels que « patient », soient encore plus acceptés dans le TDAH que dans d'autres conditions neurodéveloppementales (par exemple, Kenny et al., 2016).

Nouveaux prospects

L'évaluation holistique et centrée sur la personne est de plus en plus considérée comme essentielle

La recherche et la pratique axées uniquement sur les symptômes sont limitatives, car elles négligent la qualité de vie ainsi que la performance et la capacité des patients atteints de

TDAH et de leurs familles. Il a également tendance à concentrer l'attention sur l'individu, ignorant les influences et les contraintes environnementales (Pellicano & den Houting, [2022](#)). Bien que le DSM-5 et la CIM-11 n'opérationnalisent pas la qualité de vie, ils ont renforcé l'importance de la performance et de la déficience en introduisant un critère de déficience obligatoire pour toutes les conditions et en recommandant des échelles normalisées pour l'évaluation fonctionnelle basées sur la Classification internationale du fonctionnement. Récemment, des ensembles de base d'éléments adaptés à l'évaluation fonctionnelle détaillée du TDAH dans la recherche et la pratique ont été développés, couvrant les fonctions corporelles, les activités, la participation et les facteurs environnementaux (Bölte et al., [2018](#)).

Il n'y a pas de seuil de déficience bien défini au dessus duquel le TDAH doit être diagnostiqué. Arildskov, Sonuga-Barke, Thomsen, Virring et Østergaard ([2022](#)) ont récemment rapporté que bien que corrélé aux symptômes, il n'y a pas de seuil évident auquel une augmentation au-dessus d'un certain niveau de symptômes entraîne une augmentation disproportionnée de la déficience. La fixation du niveau de déficience requis pour un diagnostic semble donc dans une certaine mesure arbitraire et basée sur les normes sociales et le niveau de soutien nécessaire. L'établissement de ces seuils est une décision clinique et doit être adapté aux individus compte tenu de l'histoire de chaque personne, de ses compétences uniques, des défis de la vie et de l'accès au soutien et aux ressources.

Les traitements du TDAH se concentrent de plus en plus [sur la réduction des déficiences et l'amélioration de la qualité de vie](#)

La réduction des déficiences, l'amélioration du fonctionnement et de la qualité de vie devraient être au centre des futurs essais de traitement (Coghill, Banaschewski, Soutullo, Cottingham et Zuddas, [2017](#)). Cibler la gravité des symptômes peut être stigmatisant et/ou moins important pour les clients en termes de résultats sociaux et de bien-être à long terme.

[Par exemple, il a été démontré que les principaux facteurs de déficience et de faible qualité de vie dans le TDAH sont les problèmes de sommeil et les problèmes de santé mentale \(Mulraney et al., 2017 ; Ahnemark et al. , 2018 \) .](#)

Les orientations de l'Agence européenne des médicaments et les autorités sanitaires nationales européennes ont commencé à recommander et à renforcer une telle approche (par exemple, Conseil suédois de la santé et du bien-être, [2019](#)).

Questions en suspens

Le TDAH est-il associé à des forces personnelles et à des avantages sociétaux, comme le suggère la perspective de la neurodiversité ?

Les personnes neurodivergentes, comme tout le monde, peuvent afficher des forces à la fois relatives et absolues (Pellicano & den Houting, [2022](#)). Les premières recherches ont suggéré que le TDAH est perçu comme étant associé à des forces spécifiques

telles que l'énergie et le dynamisme, la créativité, l'hyperconcentration et l'agréabilité (Hoogman et al., 2020 ; Sedgwick , Merwood, & Asherson, 2019), mais le niveau de la généralisabilité et la spécificité du TDAH en soi restent floues (Groen et al., 2020).

Un recentrage sur les approches du TDAH basées sur la force doit éviter soigneusement l'opposition au traitement ou à la recherche, d'une manière qui porte atteinte à une déficience grave et néglige les cas de lésions neurales franches (par exemple, chez les enfants de faible poids à la naissance, les enfants exposés au plomb avec TDAH). Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires dans ce domaine pour clarifier les forces et les avantages potentiels associés au TDAH, une vision plus équilibrée des personnes neurodivergentes, embrassant la psychologie positive et soulignant leur valeur est nécessaire (Bölte, Lawson, Marschik et Girdler, 2021). En relation avec ce point, l'implication des personnes atteintes de TDAH dans le processus de recherche sur le TDAH est de plus en plus considérée comme vitale, leur permettant de donner des conseils et d'aider à façonner le processus de recherche et à ordonner ses priorités en fournissant des informations essentielles sur leur expérience de la maladie.

Les interventions devraient-elles se concentrer sur l'élimination des obstacles au fonctionnement plutôt que sur la « normalisation » des personnes atteintes de TDAH ?

Les interventions sur le TDAH se sont traditionnellement concentrées sur la réduction des symptômes d'un individu. Il y a

eu comparativement peu de recherches examinant les approches d'intervention qui se concentrent sur la réduction des déficiences grâce à des aménagements environnementaux raisonnables, bien que les études en classe montrent jusqu'à présent des effets limités (Lovett et Nelson, 2021). Cependant, il existe un consensus croissant sur le fait que les tentatives de tels accommodements dans tous les contextes sont non seulement souhaitables sur le plan éthique, mais aussi potentiellement fructueuses (Bölte et al., 2021). Des recherches supplémentaires sont nécessaires sur la manière de s'assurer qu'elles tiennent compte des besoins et des forces relatifs des personnes atteintes de TDAH et qu'elles sont équilibrées avec la nécessité de défier l'individu à un niveau approprié pour promouvoir l'apprentissage et augmenter ses capacités à faire face aux exigences environnementales (Richardson et al., 2015). Il est important de noter que la suppression des obstacles au fonctionnement et la consolidation et le développement d'environnements facilitateurs doivent être menées en conjonction avec des interventions psychologiques et psychiatriques visant à autonomiser et à accroître le bien-être.

Obtenir un diagnostic de TDAH augmente-t-il ou réduit-il la stigmatisation ?

Les effets de l'étiquetage diagnostique et de la divulgation du diagnostic dans les troubles de santé mentale sont propres à chaque personne et ont donc souvent été étudiés de manière anecdotique ou à l'aide d'expériences basées sur des vignettes (O'Connor, Brassil, O'Sullivan, Seery et Nearchou, 2022). Dans le TDAH, les connaissances relatives à la stigmatisation sont

principalement basées sur les répondants qui subissent la stigmatisation associée à leur propre TDAH ou à celui de leurs proches (Mueller, Fuermaier, Koerts et Tucha, 2012). La stigmatisation sociale liée au TDAH semble varier d'un cas à l'autre, et l'étiquetage peut exacerber, améliorer ou ne pas affecter la stigmatisation.

Cependant, les recherches disponibles limitées indiquent que plus que moins de stigmatisation sociale est associée au fait de recevoir un diagnostic de TDAH, lorsqu'il est évalué par les enseignants et les élèves pairs, alors que le fait de recevoir un diagnostic d'autisme, une affection coexistante courante dans le TDAH, est associé à une amélioration stigmatisation (O'Connor et al., 2022).

Existe-t-il des différences de sexe/genre dans la stigmatisation liée au TDAH ?

La recherche n'a pas encore pris en compte de manière cohérente et systématique les effets du sexe/genre dans tous les aspects du TDAH (Hartung & Lefler, 2019). Il existe des influences culturelles sur la stigmatisation sociale en santé mentale liée au sexe/genre, et celles-ci influencent les attitudes du public à l'égard de la santé mentale (Holzinger, Floris, Schomerus, Carta et Angermeyer, 2012). Ces facteurs et d'autres peuvent avoir un impact sur les différences de sexe/genre dans la stigmatisation sociale associée au TDAH, mais il n'y a pratiquement aucune recherche menée sur ce sujet.

Facteurs de risque et processus et voies causales

D'un point de vue translationnel, la science qui approfondit notre compréhension des mécanismes biologiques et des processus environnementaux qui conduisent à l'apparition et au développement de troubles neurodéveloppementaux et de santé mentale est la clé d'interventions plus efficaces pour soutenir les personnes souffrant de tels problèmes (Nigg, 2022). La science du TDAH a énormément fait progresser notre compréhension de ces questions au cours des dernières décennies, car les chercheurs ont exploité des modèles et des méthodes plus puissants rendus disponibles par les avancées technologiques.

Paradoxalement, cependant, ces progrès peuvent donner l'impression que nous sommes plus loin que jamais de comprendre pleinement le TDAH. En effet, ils ont révélé à quel point les influences génétiques et environnementales ainsi que les processus psychobiologiques impliqués dans le TDAH sont complexes et hétérogènes.

Gènes

Le TDAH est une maladie hautement héréditaire (ce qui signifie que la variation individuelle est fortement liée à la variation génétique), bien que l'hérédité de la maladie (à travers les générations) est complexe et la transmission familiale de génération en génération peut ne pas être facilement discernable. La recherche génétique identifiant les gènes impliqués dans le TDAH peut fournir des informations sur les processus biologiques associés au TDAH. Étant donné que la constitution génétique d'une personne est déterminée lors de la conception, l'étude de la génétique du TDAH peut ouvrir une fenêtre sur les mécanismes moléculaires et cellulaires qui

peuvent contribuer de manière causale à ces processus. Les succès des études génétiques collaboratives à l'échelle du génome ont conduit à de nouvelles connaissances et à de nouvelles hypothèses sur la nature du TDAH et sa relation avec d'autres conditions et traits.

Bien qu'à ce jour les découvertes concernant les gènes individuels soient trop petites pour une utilisation clinique et que des algorithmes sommaires soient encore à l'étude, des perspectives d'intervention clinique apparaissent.

Consensus préalable

L'héritabilité estimée dans les échantillons de jumeaux de la population générale est de 74 %. Cette estimation est similaire pour le TDAH défini comme une catégorie ou une dimension, et le degré d'héritabilité n'augmente pas à mesure que la gravité des symptômes augmente - confirmant qu'il est préférable de le considérer comme l'extrémité extrême d'un trait héréditaire continu. L'héritabilité est similaire pour le TDAH chez les enfants et les adultes (Faraone & Larsson, 2019).

Malgré sa forte héritabilité, le TDAH a une composante génétique polygénique complexe, avec plusieurs variantes génétiques impliquées chez les individus les plus touchés. Comme dans d'autres maladies avec une constitution génétique complexe similaire, la plupart des variantes génétiques impliquées jouent un rôle très limité dans le risque de TDAH individuellement, et différentes combinaisons de variantes de risque génétique sont présentes chez différents individus atteints de TDAH (Faraone & Larsson, 2019). Pour identifier les variantes génétiques sousjacentes aux conditions polygéniques telles que le TDAH, des méta-analyses d'étude d'association

pangénomique collaborative (GWAS) impliquant de très grands échantillons de cas et de témoins sont nécessaires. Pour le TDAH, le premier rapport avec des données sur environ 20 000 personnes atteintes de TDAH et plus de 35 000 sans a identifié 12 variantes de risque de TDAH (de type polymorphisme nucléotidique unique [SNP]) (Demontis et al., 2019), et une étude plus récente avec [plus](#) de 38 000 personnes atteintes de TDAH et près de 187 000 personnes non affectées ont identifié 27 loci significatifs à l'échelle du génome (Demontis et al., [2022](#)). Dans tous les cas, chaque SNP statistiquement significatif comportait un très petit risque individuellement ; ensemble, tous les SNP étudiés, lorsqu'ils sont agrégés, expliquent 25 à 30% de l'héritabilité totale du TDAH estimée à partir d'études jumelles. D'autres types de variantes génétiques, par exemple, des variantes plus rares avec des effets potentiellement plus importants au niveau de l'individu identifié par des études (rares) de variantes du nombre de copies (CNV) (par exemple, Harich et al., 2020) et le séquençage de l'exome entier ([WES](#)) études (par exemple, Satterstrom et al., [2019](#)), semblent également contribuer à l'héritabilité.

En plus des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux sont également impliqués dans l'étiologie du TDAH, et il est probable qu'une interaction (impliquant à la fois une interaction et une corrélation) existe entre les facteurs génétiques et environnementaux.

Les études génétiques aident à démêler les voies neurobiologiques et les substrats (cérébraux) associés au TDAH. Sur la base principalement d'études animales et pharmacologiques, dans les premières études génétiques, les chercheurs avaient émis l'hypothèse que des altérations

génétiques contrôlant la neurotransmission monoaminergique (en particulier dopaminergique) pourraient sous-tendre la susceptibilité au TDAH (Faraone et al., 2015). Plus récemment, des analyses de processus biologiques basées sur des hypothèses et des données basées sur GWAS ont confirmé le rôle de ces gènes liés à la neurotransmission (Cabana-Domínguez, Torrico, Reif, Fernández-Castillo, & Cormand, 2022 ; Thapar et al. , 2016) et impliquait d'autres processus liés au cerveau - en particulier ceux liés à la maturation, par exemple, dans la croissance prénatale et postnatale précoce des neurites (Mooney et al., 2016 ; Poelmans, Pauls, Buitelaar, & Franke, 2011 ; Thapar et al., 2016). La combinaison de GWAS avec des données d'imagerie cérébrale a permis d'identifier des aspects génétiques communs déterminant le volume intracrânien (adulte) (Klein et al., 2019) et la surface du cortex (Grasby et al., 2020).

Les analyses d'enrichissement bioinformatique ont impliqué des gènes régulés positivement dans le développement du cerveau foetal (Demontis et al., 2022).

Les contributions génétiques au TDAH se chevauchent avec les contributions à d'autres troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux - les SNP qui se chevauchent étant les plus importants pour la dépression majeure et les troubles du spectre autistique (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019) - ainsi que des variantes génétiques rares identifiées (Satterstrom et al. , 2019). Un chevauchement biologique dû à la génétique a également été observé avec les scores de névrosisme et le QI ainsi qu'avec les traits somatiques et les maladies (Demontis et al., 2019). Ces études ont fourni des informations sur les causes des

cooccurrences entre le TDAH et d'autres problèmes de santé (par exemple, Mota et al., [2020](#)).

Nouveaux prospects

Il existe différentes contributions génétiques à l'enfance, à l'adulte persistant et au TDAH d'apparition tardive

Des études longitudinales sur des jumeaux ont suggéré que les gènes associés au TDAH changent de l'enfance à l'adolescence et à l'âge adulte : moins de la moitié des facteurs génétiques impliqués dans l'enfance peuvent encore jouer un rôle à l'âge adulte (Chang, Lichtenstein, Asherson et Larsson, 2013) .

L'analyse GWAS suggère actuellement un chevauchement génétique mesuré de 80 % entre les enfants et les adultes atteints de TDAH (Rovira et al., [2020](#)), de sorte que les études futures devront clarifier cet écart. La forme tardive du TDAH n'a pas encore été suffisamment étudiée pour évaluer sa contribution génétique ; des résultats contradictoires sont rapportés quant à savoir si la contribution génétique à cette forme est inférieure ou similaire à celle des formes débutant dans l'enfance (Agnew-Blais et al., 2021 ; Riglin et al., [2022](#)).

Une étude sur le TDAH diagnostiqué tardivement a suggéré une charge génétique plus faible chez les adultes atteints de TDAH diagnostiqué tardivement que chez ceux atteints de TDAH persistant (Rajagopal et al., [2021](#)).

Il peut y avoir des différences génétiques entre les sexes dans le TDAH

Diverses conceptions d'études ont testé l'hypothèse selon

laquelle les différences sexuelles quantitatives et/ou qualitatives dans les facteurs génétiques peuvent contribuer aux différences entre la prévalence du TDAH chez les hommes et les femmes (Martin et al., 2018). Une analyse récente combinant des approches épidémiologiques et génétiques a suggéré que les frères et sœurs des femmes atteintes de TDAH courent un risque familial de TDAH plus élevé que les frères et sœurs des hommes affectés ; cependant, aucune augmentation du fardeau du risque génétique de la variante commune du TDAH n'a été observée chez les femmes, et le chevauchement génétique de ces variantes de risque du TDAH était proche de 100 % (Martin et al., 2018).

L'association génétique n'est pas la même chose que la causalité

Les études de génétique moléculaire sont corrélationnelles. Des conceptions expérimentales, par exemple, utilisant des modèles cellulaires et animaux, du matériel post-mortem et/ou des études d'intervention, sont nécessaires pour renforcer l'inférence causale (Klein et al., 2017). De plus, des approches statistiques, telles que la randomisation mendélienne, peuvent aider à déterminer la direction des effets liés aux gènes. Des études récentes utilisant cette conception ont révélé, par exemple, que les corrélations génétiques observées entre le TDAH et la consommation de cannabis au cours de la vie indiquent que le TDAH est causal de la consommation de cannabis (Soler Artigas et al., 2020) et que la responsabilité génétique pour le TDAH affecte le niveau de scolarité indépendamment de l'évolution générale de la capacité cognitive (Dardani et al., 2022).

Questions en suspens

Pourquoi les estimations d'héritabilité dérivées des études de génétique comportementale et moléculaire sont-elles différentes ?

Alors que l'héritabilité du TDAH basée sur des études de jumeaux est de 74 % (Faraone & Larsson, [2019](#)), les études à l'échelle du génome des variantes génétiques courantes ne fournissent jusqu'à présent que des estimations d'héritabilité de 20 à 30 % (Demontis et al., [2019](#)). L'héritabilité supplémentaire des jumeaux TDAH peut s'expliquer par des variantes génétiques rares, comme décrit ci-dessus. L'héritabilité manquante peut également être expliquée par des interactions gène-environnement et gène-gène potentiellement synergiques, qui sont incorporées dans les estimations d'héritabilité des études jumelles aux côtés des principaux effets génétiques (Purcell, [2002](#)). Comprendre l'étendue de ces contributions représente un axe important pour les études futures, et il faut s'attendre à ce que la mise en oeuvre de la technologie de séquençage du génome entier dans les analyses génétiques capture une variance supplémentaire par rapport aux méthodes actuelles.

La génétique peut-elle éclairer le diagnostic/la stratification (biomarqueurs) de manière cliniquement pertinente ?

Le dépistage génétique est couramment utilisé en clinique pour certaines conditions médicales dans lesquelles une seule mutation génétique est responsable d'une augmentation majeure du risque. Dans le TDAH, cependant, plusieurs

variantes génétiques contribuent au trouble chez la plupart des patients, et celles-ci semblent n'avoir que des effets limités. Même les variantes rares liées au TDAH ne sont pas suffisamment prédictives de l'état du cas pour être cliniquement utiles, bien qu'une découverte récente ait montré que les effets de ces variantes de risque de TDAH étaient comparables à ceux associés au risque de TSA (Satterstrom et al., 2019). Les scores capturant la charge de risque polygénique dérivés du GWAS (appelés scores polygéniques) commencent à être utilisés en clinique pour d'autres maladies multifactorielles (telles que le cancer du sein et les maladies cardiovasculaires ; Khera et al., 2018). Bien qu'ils ne soient pas (encore) suffisamment diagnostiques de conditions comme le TDAH (expliquant environ 3 % de la variance du TDAH au sens large ; Li & He, 2021), ces scores peuvent être utiles dans la boîte à outils clinique, dans le cadre d'algorithmes de risque en combinaison avec d'autres indicateurs, pour analyser l'hétérogénéité et/ou pour cibler les interventions. Quand on parle de génétique, la possibilité d'un dépistage prénatal du risque de maladies comme le TDAH basé sur la génétique doit être mentionnée, car certaines entreprises sont connues pour offrir de tels services. Au-delà du fait que la génétique n'est actuellement pas informative pour le dépistage prénatal du TDAH, cela soulève évidemment de profondes questions éthiques et morales liées à la sélection (par exemple, la sélection d'embryons), à l'ingénierie (par exemple, l'édition de gènes) ou à d'autres interventions lors de l'identification d'un embryon/foetus à risque de TDAH. Ces discussions ne sont pas propres au TDAH ; des problèmes similaires s'appliquent à d'autres problèmes de santé mentale (TSA, trouble bipolaire) et même à des traits de base (tels que le sexe, taille, QI). Compte tenu des développements rapides dans ce domaine, il est vital

que les chercheurs, les cliniciens, les personnes atteintes de TDAH et les éthiciens/philosophes moraux abordent ces questions de toute urgence afin de mettre en place des garanties contre de telles pratiques.

Les effets génétiques sous-tendent-ils la résilience ainsi que le risque ?

Jusqu'à présent, les études de génétique moléculaire du TDAH se sont exclusivement concentrées sur l'identification des facteurs de risque. Cependant, il devient de plus en plus clair que les facteurs génétiques peuvent sous-tendre la résilience à l'exposition au risque chez les personnes souffrant de troubles psychiatriques (Hess et al., [2022](#) ; Hofgaard, Nes, & Røysamb, [2021](#) ; Maul et al., [2020](#)). Comprendre l'interaction entre la résilience génétique et les facteurs de risque est une priorité importante pour la science du TDAH à l'avenir.

Environnements

La coaction génotype-environnement est axiomatique et fondamentale dans la théorie contemporaine du développement (Bronfenbrenner & Ceci, [1994](#)), mais il est difficile de spécifier des effets environnementaux particuliers dans des modèles de causalité. En effet, il faut distinguer un facteur de risque (c'est-à-dire corrélé mais non causal) d'un facteur mécaniste (c'est-à-dire jouant un rôle causal). Les facteurs de risque associés au TDAH sont importants pour la prédiction clinique, mais les facteurs mécanistes sont importants pour la prévention ou le traitement potentiel car ils peuvent être des cibles de prévention/d'intervention modifiables.

Dans cette section, nous notons d'abord les principaux facteurs de risque, puis ajoutons des mises en garde concernant l'état de la recherche mécaniste (qui indique que plusieurs facteurs de risque ne semblent pas être causals). En particulier, l'existence d'une corrélation passive entre le risque génétique et environnemental (rGE) rend difficile de démêler le rôle causal des gènes et des environnements sur la base d'études purement observationnelles (Sonuga-Barke & Harold, 2018).

Cela signifie que ce qui ressemble à un effet environnemental pourrait être génétique. Cependant, rGE peut également être compatible avec des effets causals, dans la mesure où cet environnement peut médier des effets génétiques (nurturance génétique ; Armstrong-Carter et al., 2020 ; Kong et al., 2018 ; de Zeeuw et al., 2020).

Fondamentalement, dans le cas de l'éducation génétique, l'environnement intervient dans l'effet des allèles parentaux (non transmis) - chez la progéniture, il s'agit d'un effet purement environnemental. Ceci est distinct du fait que l'environnement est corrélé avec les allèles transmis (c'est-à-dire confondu avec le génotype). Les conceptions génétiquement informatives pour le TDAH qui n'ont pas réussi à trouver des liens de causalité n'ont généralement pas pris en compte la possibilité d'une éducation génétique.

Ainsi, le statut causal des expositions environnementales reste souvent incertain, sauf lorsque des modèles expérimentaux directs peuvent être utilisés, comme illustré ci-dessous.

Cependant, compte tenu de l'abondante littérature, les associations environnementales avec le TDAH ne peuvent être ignorées dans les comptes rendus explicatifs. Ainsi, bien que les effets des expositions individuelles sur le TDAH aient tendance à être statistiquement faibles.

Consensus préalable

L'intérêt pour le rôle de l'environnement dans les explications causales du TDAH a fluctué au cours des 50 dernières années. Les développements récents en génétique du TDAH, en particulier la reconnaissance du défi de «l'héritabilité manquante», ont souligné la nécessité de revoir cette question. Alors que peu d'effets environnementaux, voire aucun, devraient être spécifiques au TDAH, dans la mesure où ils sont invariablement liés au développement général du système nerveux, un consensus a maintenant émergé selon lequel une certaine compréhension du contexte environnemental est nécessaire pour les comptes développementaux et causaux. Des études sur les jumeaux ont précédemment établi que les effets directs sur la variation du TDAH sont principalement dus à des facteurs héréditaires (c'est-à-dire la variation génétique), le reste étant expliqué par un environnement non partagé (expositions uniques à chaque jumeau) ou une erreur aléatoire (Purcell, [2002](#)).

Cependant, deux types d'interactions génotype-environnement ne

sont pas mesurés dans la conception typique des jumeaux. Le plus intéressant est l'interaction avec l'environnement partagé (ceux partagés par deux jumeaux), car ceux-ci peuvent souvent être dus à des expositions communes non seulement dans la famille, mais qui varient de manière significative dans la population (comme des facteurs alimentaires, des expositions à des polluants ou des facteurs sociaux). facteurs économiques). Ceux-ci sont importants car s'ils sont identifiés comme causaux, ils

peuvent avoir des implications potentiellement importantes pour

les stratégies de prévention en santé publique.

43

En ce qui concerne les facteurs de risque spécifiques, l'abondante littérature a récemment été résumée dans une revue générale des méta-analyses ; les auteurs ont jugé la crédibilité des associations entre le TDAH et une gamme d'expositions environnementales différentes en fonction de la valeur p , de la taille de l'échantillon et de l'homogénéité des résultats. Elle a identifié neuf associations comme ayant une grande crédibilité (effets aléatoires $p < 0,000001$, ou $p < 0,000001$, $n > 1\ 000$; Kim et al., 2020). La plupart d'entre eux étaient des facteurs maternels prénatals et périnatals, notamment le surpoids avant la grossesse et la grossesse et l'hypertension gravidique, l'hypertension gestationnelle, la prééclampsie, l'utilisation d'acétaminophène et le tabagisme. Deux étaient des facteurs liés à l'enfant – l'eczéma infantile et un faible taux sérique de vitamine D. Cependant, tous les effets étaient de taille modeste (rapport de cotes (OR) $< 2,0$). Plusieurs autres petites associations ont également été jugées fiables ($p < 0,001$) y compris le niveau de plomb dans le sang de l'enfant, le niveau de magnésium dans le sang de l'enfant, le stress maternel pendant la grossesse et l'exposition maternelle aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pendant la grossesse.

Un certain nombre d'autres associations, y compris la naissance prématurée ou le faible poids à la naissance, le faible niveau d'éducation du père et les traumatismes crâniens, avaient des tailles d'effet plus importantes (OR $> 2,0$). Cependant, ceux-ci ont été jugés comme ayant une crédibilité limitée sur la base d'un petit échantillon et/ou d'une faible homogénéité des résultats. D'autres publications suggèrent des découvertes initiales

intéressantes mais provisoires concernant le rôle de la pollution atmosphérique liée au trafic, comme le dioxyde d'azote et les petites particules (Donzelli, Llopis-Gonzalez, Llopis-Morales, Cioni et Morales-Suárez-Varela, 2019), les polyfluoroalkyles (Qu et al., 2021), et encore plus spéculativement, le manganèse (notamment issu des laits maternisés à base de soja ; Crinella, 2012).

En ce qui concerne l'adéquation de cet examen et la question de la causalité, nous notons ce qui suit. L'exigence d'homogénéité de l'étude des auteurs pour attribuer une grande crédibilité à un effet peut être remise en question compte tenu de l'hétérogénéité étiologique attendue du TDAH. Leur recours aux méta-analyses a également limité l'exhaustivité de leurs conclusions en excluant les preuves convaincantes d'études uniques à grande échelle, d'études causalement informatives (par exemple, naturelles et quasi-expériences) et de cohortes inhabituelles. **Compte tenu de ces limites et des preuves causales plus récentes, nous pouvons souligner le rôle causal probable de la naissance prématurée/très faible poids à la naissance avec une taille d'effet importante (OR> 3,0) (Franz et al., 2018) ainsi que négligence institutionnelle extrêmement rare mais extrême au début de la vie (Kennedy et al., 2016).** Bien qu'une évaluation plus causale soit nécessaire, les preuves s'accumulent concernant un continuum d'adversité psychosociale (Gómez-Cano, Zapata-Ospina, Arcos-Burgos et Palacio-Ortiz, 2022) bien que ces effets puissent être causalement bidirectionnels.

Les preuves expérimentales, bien qu'encore limitées, appuient le rôle causal des additifs alimentaires synthétiques dans l'influence des symptômes du TDAH dans la population (McCann et al., 2007 ; Nigg , Lewis, Edinger et Falk, 2012) bien

que ceux-ci ne joueraient qu'un rôle mineur dans le TDAH lui-même. Une étude causalement informative a confirmé le rôle de l'exposition de fond commune au plomb dans le TDAH (Nigg, Elmore, Natarajan, Friderici et Nikolas, [2016](#)) et un examen des études causalement informatives. Cela dit, extrême, les effets environnementaux ne fourniraient une explication principale du statut de TDAH que dans une minorité de cas. D'autres expositions courantes, moins étudiées, semblent augmenter le risque de TDAH ; s'ils sont causals, ils auraient un impact substantiel sur la santé publique sur le TDAH. Les candidats importants ici comprennent les polluants neurotoxiques, notamment les organophosphates et les pesticides organochlorés, ainsi que les biphényles polychlorés désormais abandonnés (mais toujours présents dans l'environnement) (Polańska, Jurewicz et Hanke, [2013](#)).

En revanche, il est crucial de noter que pour de nombreux facteurs de risque de TDAH, l'association ne semble pas être causale mais expliquée par des confusions génétiques ou familiales, ou bien est une causalité inverse due à une corrélation génotype-environnement évocatrice. Par exemple, un rôle causal n'a pas été étayé pour le tabagisme maternel (Haan et al., [2022](#) ; Rice et al., [2018](#)) et la prise de poids pendant la grossesse maternelle (Musser et al., [2017](#)).

La maltraitance des enfants n'avait qu'une petite association causale avec les symptômes du TDAH dans une étude de population qui contrôlait la confusion familiale et génétique (Dinkler et al., [2017](#)).

D'autres études de ce type sont nécessaires pour déterminer quels facteurs de risque nécessitent une intervention. L'effet modérateur des expositions environnementales sur la responsabilité génétique ou les effets génétiques reste mal

cartographié, bien que certains exemples importants aient émergé.

La plus évidente, dans laquelle la clarté s'est établie depuis des décennies, concerne peut-être la parentalité.

Bien qu'il soit peu probable qu'il s'agisse d'un facteur étiologique important dans le TDAH en soi (mais voir ci-dessous sous les nouvelles orientations et les questions en suspens), les comportements ou styles parentaux modèrent probablement le cours du développement des personnes atteintes de TDAH - en particulier en termes de développement de complications et sources concomitantes de déficience (Daley et al., 2018).

Nouveaux prospects

Les scores de risque polygénique sont utilisés dans les études d'interaction statistique gène x environnement

De nouvelles informations sur l'interaction statistique entre le génotype et l'environnement émergent (Nigg, 2022). Les scores de risque polygénique du GWAS sont utilisés pour étudier l'interaction entre la responsabilité génomique large et les expositions spécifiques, bien qu'avec un succès limité dans l'identification des interactions statistiques pour de nombreux facteurs de risque (Østergaard et al., 2020) . Néanmoins, des interactions statistiques entre le risque polygénique du TDAH et le faible poids à la naissance (Rahman et al., 2021) et la dépression maternelle (Chen et al., 2020) ont été observées ainsi que des résultats d'interaction répliqués pour la maltraitance (He & Li, 2022 ; Ratanatharathorn et Al., 2021). Il est important de noter que les PRS ne sont pas informatifs sur le

plan mécaniste, de sorte que ces études identifient les dépendances statistiques qui peuvent être exploitées pour la stratification des risques et la prédiction clinique, mais n'identifient pas l'interaction mécaniste ou biologique gène-environnement. Néanmoins, ce type de travail peut ouvrir la porte à des algorithmes avancés de prédiction clinique dans lesquels les risques comportementaux, psychosociaux et génomiques peuvent être combinés pour former un score de risque total avec des effets additifs ou interactifs.

Compréhension approfondie du rôle développemental des corrélations gène-environnement

La compréhension des corrélations entre le risque génotypique et environnemental dans le TDAH (rGE), passif et évocateur, continue de progresser. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour examiner la nurturance génétique, qui pourrait inverser ou amplifier la responsabilité génétique (Garg et al., 2018). Fondamentalement, la fréquence, le moment et l'ampleur inconnus des effets rGE dans le TDAH (comme d'autres troubles) laissent non résolu le mécanisme derrière de nombreuses découvertes d'exposition génétique et environnementale ainsi que certaines découvertes gène x environnement. Ainsi, il sera également utile d'avoir des études mécanistes directes. Par exemple, de nombreux facteurs de risque semblent être cohérents avec l'hypothèse d'une voie commune vers le TDAH impliquant potentiellement un syndrome métabolique ou une inflammation pendant la grossesse, y compris l'association claire du TDAH avec l'obésité maternelle, l'hypertension et la prééclampsie (Kim et al., 2020). Des études qui étudient

directement, à l'aide de plans expérimentaux, le rôle des interventions anti-inflammatoires pourraient évaluer une histoire mécaniste plus complète.

Épigénétique

Les effets épigénétiques présentent un vif intérêt et un potentiel fascinant, bien qu'avec des défis importants (pour une discussion approfondie, voir Cecil & Nigg, [2022](#)), car ils peuvent concerner à la fois des mécanismes environnementaux et génétiques, tous deux potentiellement utiles en pratique (Dall'Aglia et al., [2018](#)).

Cependant, il est important de reconnaître que les effets épigénétiques peuvent également être stochastiques (c'est-à-dire aléatoires) et que tout résultat nécessite un contrôle des effets génétiques (souvent négligés dans la littérature épigénétique à ce jour). Il est également important de reconnaître les limites des méthodologies actuelles pour examiner les effets épigénétiques sur le développement neuronal chez l'homme (Bakulski, Halladay, Hu, Mill, & Fallin, 2016 ; Cecil & Nigg, [2022](#)).

Des études à grande échelle sur la méthylation de l'ADN dans le TDAH commencent maintenant à être menées (Mooney et al., [2020](#)). La première découverte répliquée dans cet espace est que la méthylation périnatale de l'ADN du nourrisson est corrélée aux symptômes du TDAH dans la petite enfance, mais ces mêmes marques de méthylation ne sont pas corrélées de manière transversale avec les symptômes du TDAH (Neumann et al., 2020). On ne sait pas dans quelle mesure cette découverte reflète l'influence génétique par rapport à l'environnement sur les médiateurs épigénétiques.

Cependant, cela suggère que les mécanismes du début de la vie se répercutent probablement sur le développement, conformément aux récentes formulations développementales du TDAH (Nigg, Sibley, Thapar et Karalunas, [2020](#)).

De nouveaux travaux sur les changements longitudinaux dans le TDAH et les marqueurs épigénétiques, par exemple dans la méthylation de l'ADN des tissus périphériques, constitueront un axe de recherche important dans les années à venir malgré leurs défis (Cecil & Nigg, [2022](#)) .

Questions en suspens

Quels effets environnementaux sont causaux et lesquels s'expliquent par des corrélations génétiques ?

Comme mentionné ci-dessus, les effets environnementaux sont confondus entre eux et avec le risque génétique. Une nouvelle génération d'études causalement informatives, aidée par des conceptions expérimentales et d'intervention intelligentes ainsi que de nouvelles méthodes en génétique, sera essentielle pour distinguer les effets mécanistes des expositions de ceux qui sont des facteurs de risque statistiques mais non causaux.

L'effet cumulatif d'expositions communes multiples peut-il être exploité cliniquement ?

Compte tenu de la petite taille d'effet associée à la plupart des facteurs de risque environnementaux (et génétiques), des algorithmes et des modèles qui agrègent et pondèrent ces risques seront essentiels pour exploiter tout potentiel

translationnel qu'ils auront soit pour la prédiction clinique ou, lorsqu'ils sont causals, pour la prévention (mais voir la section sur les préoccupations éthiques). L'expansion rapide des efforts utilisant des algorithmes d'apprentissage automatique est également de bon augure pour le progrès ici. Alternativement, si des mécanismes partagés tels que l'hypothèse d'inflammation susmentionnée peuvent être vérifiés, de nouveaux biomarqueurs de risque ou cibles d'intervention pourraient émerger.

Quel rôle la prestation de soins précoce joue-t-elle dans l'amplification ou l'atténuation du risque global de TDAH ?

La prestation de soins pendant l'enfance a été beaucoup étudiée avec des preuves suggérant que plusieurs aspects de la prestation de soins peuvent modérer le développement et l'évolution des symptômes du TDAH (par exemple, Claussen et al., [2022](#)). Bien que des études plus informatives sur le plan génétique soient utiles dans ce domaine, une lacune importante dans la littérature concerne la prestation de soins très tôt dans le TDAH. Les cohortes prospectives en début de vie restent cruciales pour progresser dans le domaine de la recherche sur le TDAH. Les conceptions génétiquement informatives (Leppert et al., [2019](#)) ainsi que les études expérimentales des parentales seront cruciales ici.

Quelle est la relation entre l'utilisation omniprésente des appareils numériques et le TDAH ?

L'utilisation généralisée des écrans et des appareils mobiles dans le monde moderne a créé un monde numérique fragmenté

et en évolution rapide où la distraction (de la tâche à accomplir) est la règle plutôt que l'exception. Les enfants atteints de TDAH peuvent être particulièrement vulnérables à une consommation problématique (Werling, Kuzhippallil, Emery, Walitza et Drechsler, 2022). Cela reste un domaine nécessitant un examen plus approfondi pour le développement de l'enfant en général et pour le risque de TDAH, en particulier, si les enfants atteints de TDAH sont plus vulnérables aux effets nocifs (Sonuga-Barke & Kostyrka-Allchorne, sous presse) .

Cerveaux

Les altérations de la structure, de la fonction et de la chimie du cerveau peuvent être conceptualisées comme des médiateurs des voies entre les risques génétiques et environnementaux d'origine, l'apparition et la progression du TDAH et les déficiences associées. Dans cette mesure, ils représentent des cibles potentielles pour le développement de nouvelles interventions.

Caractériser ces altérations représente un défi clé dans la science translationnelle du TDAH. L'avènement de l'imagerie cérébrale a facilité une compréhension plus complète du TDAH, en particulier en ce qui concerne la neurobiologie sous-jacente et les mécanismes de traitement. Cependant, le domaine est récemment entré dans une période de flux alors que l'ajout récent d'analyses de neuroimagerie à grande échelle et bien alimentées remet en question certaines découvertes établies.

Consensus préalable

Le rôle central de la catécholamine (par exemple, la dopamine (DA), la noradrénaline (NE)) dans la physiopathologie du TDAH a été établi par une pléthore de recherches, y compris des études in vitro sur la liaison aux récepteurs, des modèles animaux et l'imagerie des récepteurs des catécholamines (Pliszka, [2005](#)).

Les récepteurs D1 et alpha-2 dans les circuits du cortex préfrontal modulent l'attention et le contrôle cognitif, permettant la différenciation du signal du bruit (Arnsten, [2006](#)). Les récepteurs striataux D2/D3 et les transporteurs de dopamine (DAT) sont directement ou indirectement impliqués dans la plupart des caractéristiques fondamentales et associées du TDAH, y compris la motivation/récompense, la réponse impulsive, l'aversion retardée, l'inhibition, l'attention et l'apprentissage (Dalley, Mar, Economidou, & Robbin, [2008](#)).

Une variété d'autres neurotransmetteurs sont impliqués dans la modulation de l'excitation et de l'attention liées au TDAH via leur interaction avec les catécholamines (Pliszka, [2005](#)), c'est-à-dire le glutamate (neurotransmetteur excitateur inhibé par le DA), l'acétylcholine (ACH), la nicotine, le GABA et l'histamine. 3. La sérotonine (5-HT) est impliquée dans la régulation de l'humeur (Sargin, Jeoung, Goodfellow, & Lambe, [2019](#)) et le contrôle des impulsions (Dalley & Roiser, [2012](#)) mais contribue également à la fonction exécutive (Sargin et al., [2019](#)).

L'imagerie par tomographie par émission de positrons (TEP) a montré que la fonction du transporteur striatal DA (DAT) et du récepteur postsynaptique DA est altérée dans le TDAH (Fusar-Poli, Rubia, Rossi, Sartori et Balottin, 2012), éclairant la

compréhension de l'aigu ([Wilens , 2008](#)) et les mécanismes chroniques (Wang et al., [2013](#)) des médicaments stimulants. Il a également documenté la haute densité des récepteurs limbiques DAT et D2/D3 dans l'amygdale et l'hippocampe et leur rôle dans la motivation (Volkow et al., [2011](#)) et la récompense (Volkow et al., [2009](#)). La distribution généralisée des récepteurs DAT et DA dans les régions et les fonctions cérébrales, ainsi que la multiplicité des systèmes de neurotransmetteurs et des réseaux neuronaux impliqués dans la modulation de la neurotransmission des catécholamines, a éclairé la conceptualisation du TDAH en tant que trouble neurorégulateur large et hétérogène (Pruim et al. , [2019](#)). La NE est également au coeur de la physiopathologie et du traitement du TDAH. Comme le DA, le NE a des effets à la fois directs et indirects (Berridge, [2001](#)) : De plus, c'est un modulateur important de la neurotransmission du DA (Oades et al., [2005](#)). Les médicaments spécifiques à la NE (p. ex., l'atomoxétine, les agonistes alpha-2) sont moins efficaces pour contrôler les symptômes que les stimulants (Cortese et al., [2018](#)), qui ont des effets directs sur les transporteurs DA et NE. Cependant, la méthodologie des radioligands PET pour la NE est moins bien développée (Moriguchi et al., [2017](#)). Par conséquent, l'étendue complète de la régulation de la NE dans le TDAH et la base neurobiologique du traitement noradrénergique ont été plus difficiles à étudier.

[Les 25 dernières années ont vu une explosion de la recherche utilisant l'IRM pour examiner les bases structurelles et fonctionnelles de la physiopathologie du TDAH. Ces études ont](#)

élaboré la multiplicité des réseaux de neurones impliqués dans le TDAH et illustré qu'il s'agit d'une condition neurobiologiquement beaucoup plus complexe qu'on ne le pensait auparavant.

La plupart des études basées sur l'IRM publiées ont rapporté des altérations liées au TDAH dans la structure ou la fonction cérébrale avec certains effets persistants dans les revues métaanalytiques

- cependant, dans l'ensemble, celles-ci sont variables et incohérentes.

Des méta-analyses d'études d'IRM structurelles ont confirmé une réduction du volume total du cerveau (Valera, Faraone, Murray et Seidman, 2007) et des volumes de matière grise localisés plus petits dans des régions telles que le putamen/globus pallidus, le cortex caudé et le cortex cingulaire antérieur (ACC ; Ellison-Wright, Ellison-Wright et Bullmore, 2008 ; Nakao, Radua, Rubia et Mataix-Cols, 2011).

Corrélat fronto-corticaux et souscorticaux : des déficits de synchronisation (Hart, Radua, Mataix-Cols et Rubia, 2012), d'inhibition et d'attention (Rubia, Mataix-Cols, Radua, Hart et Nakao, 2012) ont été rapportés dans des méta-analyses IRMf.

Les analyses ont de plus en plus évolué vers une approche plus axée sur la science des systèmes, axée sur les réseaux et circuits cérébraux plutôt que sur des régions particulières.

La méta-analyse a identifié une hypoactivation liée à la tâche spécifique au TDAH dans le réseau frontopariétal (FPN) et une hyperactivation dans le réseau du mode par défaut (DMN) et les réseaux d'attention visuelle et dorsale (Cortese et al., 2012) - convergeant largement avec l'hypothèse séminale que les dysrégulations comportementales reflètent une ségrégation

insuffisante entre le mode par défaut et les réseaux de contrôle exécutif (Sonuga-Barke & Castellanos, 2007).

Des études sur l'IRMf à l'état de repos (IRMf) examinent l'organisation fonctionnelle des réseaux cérébraux à travers leurs corrélations temporelles dans le signal dépendant du niveau d'oxygène dans le sang (BOLD) lors d'analyses sans tâche. Saméa et al. (2019) ont effectué une méta-analyse omnibus et n'ont trouvé aucune convergence fiable en combinant l'IRMf, l'IRMf basée sur les tâches et les études structurelles basées sur les voxels.

En revanche, une méta-analyse de Gao et al. (2019) exclusivement dédiés à l'IRMf ont rapporté une hyperconnectivité liée au TDAH entre le FPN, le DMN et les réseaux affectifs, et une hypoconnectivité entre le FPN et les réseaux attentionnels ventraux (VAN) et somatosensoriels (SSN).

En appliquant une analyse de densité de noyau à plusieurs niveaux, Sutubasi et al. (2020) ont rapporté une connectivité fonctionnelle réduite dans les réseaux DMN et de contrôle cognitif et entre eux dans les études sur les enfants.

En revanche, dans des analyses plus larges du cerveau entier, Cortese, Aoki, Itahashi, Castellanos et Eickhoff (2021) n'ont trouvé aucune preuve d'altérations liées au TDAH dans la connectivité fonctionnelle du cerveau.

Des études sur la connectivité structurelle dans les voies de la substance blanche ont également fourni des résultats incohérents. Une méta-analyse d'études de diffusion combinant des analyses basées sur les voxels et les voies du cerveau entier a rapporté une anisotropie fractionnelle (FA) inférieure,

une mesure de l'organisation des fibres de la substance blanche, dans deux voies du corps calleux ainsi que le faisceau fronto occipital inférieur et l'inférieur gauche du faisceau longitudinal - bien que les auteurs aient mis en doute la validité des résultats car ils reflétaient principalement des études qui n'avaient pas abordé les artefacts de mouvement de la tête (Aoki, Cortese et Castellanos, 2018) .

Nouveaux prospects

Des études à grande échelle et fiables montrent des altérations structurelles liées au TDAH considérablement réduites par rapport aux rapports antérieurs

Ce qui était considéré comme une science du cerveau établie sur le TDAH basée sur la méta-analyse d'études à petite échelle, sélectives et sous-alimentées a été remis en question par les résultats des études du consortium Enhancing Neuro-Imaging Genetics through Meta-Analyses (ENIGMA) dans lesquelles l'agrégation d'échantillons donne des analyses de données au niveau individuel dans de grands ensembles de données (~ 3 200 à ~ 4 200 participants). Cela a conduit à un recalibrage de l'échelle des altérations cérébrales liées au TDAH avec des effets fiables mais plus faibles que ceux rapportés précédemment (d de Cohen $< 0,20$).

Dans l'enfance, ENIGMA a détecté un volume intracrânien total, une surface corticale totale et des volumes de noyaux souscorticaux, y compris l'amygdale et l'hippocampe, ainsi que de longues régions striatales impliquées (caudé, putamen, noyau accumbens ; Hoogman et al., 2017 , 2019).

Aucun effet n'a été observé dans les échantillons d'adultes. Des effets encore plus faibles ont été signalés dans l'étude Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD; Casey et al., 2018) qui a recruté environ 11 700 enfants âgés de 9 à 10 ans.

Une analyse FreeSurfer de la structure cérébrale, avec un contrôle minutieux des artefacts de mouvement, n'a trouvé aucun effet lié au TDAH dans l'épaisseur corticale ou les volumes souscorticaux (Bernanke et al., 2022).

Le volume intracrânien total estimé et la surface corticale totale étaient significativement plus petits chez les enfants atteints de TDAH par rapport aux témoins sains, bien que les tailles d'effet soient encore plus petites que dans ENIGMA ($d = -0,08$ pour les deux). De petites différences globales ont été trouvées dans l'ACC caudal ($d = -0,12$), le gyrus temporal moyen ($d = -0,07$), le gyrus postcentral ($d = 0,09$), le cuneus ($d = -0,08$) et le cortex péri-calcarin ($d = -0,10$). Les auteurs ont noté que le TDAH dans l'échantillon ABCD déterminé par la communauté est moins grave que dans les études qui recrutent des cas cliniques, ce qui peut expliquer l'atténuation des tailles d'effet. Une plus grande gravité de l'hyperactivité motrice peut également affecter les résultats de la neuroimagerie, car un mouvement excessif de la tête pendant les scans est la principale raison de la perte de données analysables.

L'hétérogénéité neurobiologique peut également contribuer aux petits effets observés - de grandes études combinent des groupes d'individus TDAH qui peuvent avoir différents profils neuro-structurels impliquant différents circuits et régions du cerveau.

Les analyses initiales utilisant des statistiques de regroupement multivariées ont réussi à identifier ces sous-groupes avec des effets liés au TDAH plus importants dans certains d'entre eux que dans d'autres (Li et al., 2021). Dans le même ordre d'idées, de petites différences liées au TDAH ont été observées dans les analyses de trois tâches ABCD IRMf, exploitant la mémoire de travail, le contrôle inhibiteur et le traitement des récompenses. Au cours de la tâche de mémoire de travail, une activation réduite dans les zones positives à la tâche et une désactivation réduite dans les zones négatives à la tâche (c'est-à-dire le mode par défaut) ont été corrélées avec les scores des problèmes d'attention CBCL (Owens et al., 2022). Ces résultats ont été jugés cohérents avec l'hypothèse susmentionnée impliquant l'interaction entre le mode par défaut et les réseaux de contrôle cognitif (Sonuga-Barke & Castellanos, 2007).

Des études longitudinales d'IRMf révèlent de nouvelles informations sur la fonction cérébrale liée au TDAH

Une étude longitudinale pionnière de la fonction cérébrale avec un échantillon substantiel et des méthodes d'acquisition IRM améliorées a détecté deux types de trajectoires dans les corrélations de signaux BOLD (Váša et al., 2020). Les trajectoires conservatrices, celles qui sont restées fortes dans la tranche d'âge échantillonnée, étaient caractérisées par des changements, en particulier le cortex primaire, tandis que les trajectoires perturbées impliquaient des réseaux associatifs et des circuits sous-corticaux-corticaux qui se renforçaient ou s'affaiblissaient avec le développement.

Cela suggère que les trajectoires développementales complexes doivent être prises en compte dans les études longitudinales prospectives de la fonction cérébrale du TDAH.

Les perspectives dimensionnelles peuvent révéler des idées uniques

Les données de base de l'ABCD rfMRI ont également été examinées de manière dimensionnelle (Karcher, Michelini, Kotov et Barch, 2021). Fait intéressant, à la fois un facteur psychopathologique général et un facteur neurodéveloppemental, combinant l'inattention, l'hyperactivité, l'impulsivité, la maladresse et les comportements répétitifs se sont avérés associés à une connectivité DMN réduite (ce dernier ayant un effet plus fort), le facteur neurodéveloppemental étant également associé à une connectivité plus forte. corrélations entre DMN et le réseau cingulo-operculaire (saliences). Néanmoins, ces relations et d'autres relations cerveau-comportement représentaient moins de 1% de la variance.

De nouvelles molécules éclairent notre compréhension de l'hétérogénéité à travers les phénotypes plus larges du TDAH

Des études sur l'action de nouveaux neuro-modérateurs fournissent de nouvelles informations sur la base possible de l'hétérogénéité dans le phénotype plus large du TDAH. Cela peut aider à identifier de nouvelles cibles de traitement pour les sous groupes de TDAH. L'attention récente s'est concentrée sur les orexines - des peptides favorisant l'éveil, qui apparaissent dans l'hypothalamus et le tronc cérébral et se projettent vers le locus coeruleus, où ils augmentent le déclenchement des

neurones noradrénergiques avec des effets d'entraînement sur l'activité dopaminergique (Sakurai, Saito et Yanagisawa, [2021](#)). Les orexines jouent un rôle clé dans la modulation d'une gamme de processus impliqués dans le TDAH ; récompense, attention, excitation, comportement appétitif et sommeil (Katzman & Katzman, [2022](#) ; Subramanian & Ravichandran, [2022](#) ; Villano et al., [2017](#)). Il a été constaté que les enfants atteints de TDAH n'ayant jamais pris de médicaments présentaient une diminution des taux sériques d'orexine A (Baykal et al., [2019](#)).

De plus, le suvorexant - un double antagoniste des récepteurs orexine/hypocrétine - a produit une diminution de la réponse prématurée induite par la cocaïne dans un modèle animal d'impulsivité (Gentile et al., [2018](#)). Le modafinil, un bloqueur de DAT et un agoniste partiel de l'orexine, a montré des effets positifs dans les essais cliniques sur le TDAH, bien que des effets secondaires indésirables aient suscité des inquiétudes (Wang et al., [2017](#)).

Des recherches récentes se sont également concentrées sur les effets sérotoninergiques de la viloxazine ER, un nonstimulant nouvellement approuvé (aux États-Unis) (Yu, Garcia-Olivares, Candler, Schwabe et Maletic, [2020](#)). Alors que le mécanisme d'action actuellement accepté est attribué uniquement au blocage de la NET - la viloxazine est un inhibiteur modéré de la NET et a induit une activité modérée au niveau des systèmes noradrénergique et dopaminergique - elle agit également sur le système sérotoninergique. Des études de liaison in vitro avec la viloxazine ont démontré une activité antagoniste au niveau des récepteurs 5-HT_{2B} et agoniste au niveau des récepteurs 5-HT_{2C}.

L'administration in vivo de viloxazine à des rats a entraîné une augmentation des taux de sérotonine extracellulaire dans le

cortex préfrontal (PFC). Il reste à voir si ces connaissances peuvent conduire à de nouvelles approches de traitement, qui ciblent certaines difficultés chez les personnes atteintes de TDAH. Par exemple, des sous-groupes d'individus (peut-être ceux qui ont une agression impulsive) pourraient-ils répondre préférentiellement aux médicaments pour le TDAH, qui incluent des effets sérotoninergiques importants ?

De nouveaux médicaments ciblant le système orexine pourraient-ils être utiles dans le traitement des personnes atteintes de TDAH et présentant une faible motivation et/ou des présentations cliniques sous-excitées (par exemple, un rythme cognitif lent) ?

Questions en suspens

Comment les petites études de neuroimagerie initiées par des chercheurs contribueront-elles ?

Les améliorations de la dimensionnalisation phénotypique et l'amélioration de la fiabilité des méthodes d'imagerie cérébrale serviront de base à la prochaine génération d'études à plus petite échelle initiées par des chercheurs individuels.

Ceux-ci compléteront les efforts de Big Data, tels qu'ENIGMA et ABCD, en examinant les interventions causales, telles que les effets du traitement, tout en comparant les ensembles de données qui définiront l'étude du développement du cerveau et de ses manifestations comportementales et cliniques au cours de la prochaine décennie. Ils pourraient également fournir une analyse des composants du TDAH et des caractéristiques secondaires, d'une manière que les grands consortiums à ce jour manquent de données pour faire, et ainsi préparer le terrain d'hypothèses pour la prochaine génération d'efforts de grands

consortiums dans une sorte de feed-in, positif cycle.

Quelles dimensions seront les prédicteurs les plus puissants de la structure et du fonctionnement du cerveau ?

Les analyses dimensionnelles surpassent les perspectives catégorielles ; mais quelles dimensions sont les plus pertinentes ? Dans l'échantillon ABCD, Michelini et ses collègues ont analysé le CBCL et la version adulte (Adult Self Report) et ont dérivé cinq dimensions pour les deux ensembles de données (Michelini et al., 2019). Bien que le CBCL soit propriétaire, il est omniprésent, avec des versions validées dans plus de 100 langues. Bien que la validation essentielle se produise dans des efforts longitudinaux prospectifs tels que ABCD, la quantification des avantages de cette approche pourrait être simple dans de nombreux ensembles de données existants et dans ENIGMA. Comme cette dimensionnalisation s'étend supposément sur toute la durée de vie (Michelini et al., 2019), elle peut éclairer l'absence déconcertante de découvertes cérébrales significatives dans le TDAH chez l'adulte.

Comment rendre l'imagerie cérébrale plus fiable ?

L'avancement de la science dépend de l'amélioration de l'instrumentation. La technologie IRM est à la fois étonnamment avancée à certains égards et, en même temps, rudimentaire à d'autres. Le domaine a été suffisamment humilié par le manque de répliquabilité pour fusionner sur une gamme de meilleures pratiques (Nichols et al., 2017), qui comprennent la mise en oeuvre de méthodes éprouvées pour améliorer la fiabilité (par

exemple, ME-ICA ; Raimondo et al., 2021) et utilisant des films comme stimuli pour l'imagerie fonctionnelle (Vanderwal, Eilbott et Castellanos, 2019).

Les découvertes de médicaments peuvent-elles améliorer les soins personnalisés en ciblant les processus cérébraux impliqués dans différents sousgroupes de personnes atteintes de TDAH ?

La prise de conscience accrue de l'hétérogénéité clinique et neurobiologique du TDAH a suscité des appels à une approche plus personnalisée de l'intervention.

Dans ce contexte, une compréhension nuancée de la neurochimie et de son application clinique pourrait être très pertinente. Malheureusement, plusieurs nouveaux médicaments récemment examinés pour une utilisation dans le TDAH ont échoué en phase 3 ou nécessitent des études supplémentaires pour établir leur bénéfice thérapeutique - notamment : la vortioxétine (SNRI ; agoniste partiel 5-HT1A/1B) ; métadoxine (sel de paire d'ions de pyridoxine ; agoniste 5-HT2B/modulateur GABA), dasotraline (inhibiteur de la recapture de DA + NE), fasicloracétam (agoniste métabotropique du glutamate) ; molindone (antagoniste D2 et 5-HT2B) (Nageye & Cortese, 2019 ; Pozzi et al., 2020). Des recherches antérieures utilisant des agonistes nicotiniques (Potter, Schaubhut et Shipman, 2014), des antagonistes H3 (Weisler, Pandina, Daly, Cooper et Gassmann- Mayer, 2012) et des ampakines (Danysz, 2002) - tous des modulateurs connus de la neurotransmission des catécholamines - n'a pas non plus montré d'efficacité.

Bien qu'il existe sans aucun doute une multiplicité de raisons possibles à l'échec de ces essais, une question clé encore à

prendre en compte de manière adéquate est de savoir si les médicaments, qui ont un impact indirect sur la fonction des catécholamines, pourraient être plus appropriés pour une souspopulation d'individus atteints de TDAH - auquel cas les étudier dans l'ensemble de la population TDAH pourrait donner une réponse globale inadéquate. On espère que les recherches futures utiliseront une approche plus ciblée avec des phénotypes raffinés du TDAH.

L'avenir du construit TDAH à la lumière des progrès scientifiques – Quelques thèmes transversaux

L'introduction historique du diagnostic de TDAH, comme ceux liés à d'autres troubles psychiatriques/neurodéveloppementaux dans le DSM, a fourni un pont entre la science et la pratique qui, pour la première fois, a permis un système de soins véritablement fondé sur des preuves (Coghill & Sonuga-Barke, 2012).

Il l'a fait, le plus évidemment, en fournissant aux cliniciens et aux chercheurs un cadre conceptuel systématique permettant la caractérisation rigoureuse et la mesure fiable de la condition. Tout aussi important, il a servi de catalyseur à des décennies de progrès scientifique en rendant explicite le statut transitoire du concept de TDAH en tant qu'hypothèse de travail ouverte à la mise à jour à la lumière des nouvelles découvertes scientifiques lors de l'examen périodique - plus récemment par la publication du DSM-5 (Posner et al., 2020).

L'ensemble stable d'hypothèses sur ce qu'est le trouble en général, et le TDAH en particulier, en son coeur, est essentiel à sa valeur scientifique - quelque chose que les philosophes des sciences appellent un paradigme (Sonuga-Barke, 2020) . Les hypothèses au sein d'un paradigme sont essentielles pour des progrès progressifs pendant les périodes de science normale.

En même temps, ils proposent une méta-théorie du TDAH qui limite l'enquête en définissant les questions de recherche considérées comme pertinentes, les méthodes utilisées pour répondre à ces questions et les interprétations des résultats obtenus.

Kuhn croyait que ces périodes de science normale sont ponctuées de périodes de changement radical lorsqu'il devient clair que les hypothèses paradigmatiques ne sont plus conciliables avec la « réalité » scientifique. L'examen actuel et les perspectives qui l'accompagnent mettent en évidence la manière dont les données de recherche remettent de plus en plus en question certaines hypothèses fondamentales du paradigme actuel du DSM. Ici, un certain nombre des plus importants d'entre eux sont passés en revue.

TDAH – Une catégorie ?

Une hypothèse de base dans le DSM est que le TDAH est une catégorie avec des frontières non arbitraires qui distinguent les cas des non-cas. Le test le plus direct de cette hypothèse provient d'études taxométriques à grande échelle basées sur la population, qui testent statistiquement les discontinuités dans les causes sous-jacentes autour des limites de diagnostic (Haslam, McGrath, Viechtbauer et Kuppens, 2022) .

À ce jour, les preuves de ces études et d'autres ne soutiennent pas l'hypothèse catégorique - le TDAH est plutôt compris comme l'expression extrême d'un trait continu.

TDAH – Une entité singulière ?

Une deuxième hypothèse du DSM est que, malgré son hétérogénéité évidente au niveau de la surface (c'est-à-dire les profils de symptômes, les conditions concomitantes et la déficience), le TDAH représente une condition causale distincte à un niveau plus profond, marquée par une étiologie et une physiopathologie communes. Comme décrit en détail ici, ce n'est pas le cas. D'une part, les cas qui se manifestent cliniquement de manière similaire (par exemple, type combiné) montrent une grande hétérogénéité dans le risque génétique et environnemental, la physiopathologie sous-jacente et les déficits et différences neuropsychologiques associés.

Aucun facteur particulier ou combinaison de facteurs ne représente une base nécessaire et suffisante pour la condition.

Une telle hétérogénéité contribue presque certainement aux très petits effets liés au TDAH rapportés dans les récentes études de neuroimagerie et de génétique à grande échelle. En même temps, il semble également y avoir un chevauchement génétique, environnemental et neuropsychologique / biologique considérable entre le TDAH et les conditions que le DSM conceptualise comme distinctes de celui-ci.

Cela encourage un remappage fondamental des symptômes du TDAH vers leurs causes sous-jacentes, comme proposé, par exemple, dans le cadre de l'initiative RDoC (Pacheco et al., 2022)

).

TDAH – Une condition neurodéveloppementale ?

Le DSM suppose également que le TDAH est une condition neurodéveloppementale qui se développe tout au long du développement depuis ses racines dans la petite enfance. Les preuves des études longitudinales testant cette hypothèse sont quelque peu mitigées.

D'une part, il apparaît une forte continuité dans les cas de l'enfance et peu d'indices de rémission permanente.

D'autre part, certaines personnes sont d'abord identifiées avec le TDAH à l'âge adulte avec des preuves apparemment peu claires de la condition dans l'enfance.

Bon nombre de ces cas d'apparition tardive semblent distincts en termes de risque génétique, de profil cognitif, d'expositions environnementales et de problèmes de santé mentale concomitants. Cela a conduit certains à suggérer que, du moins du point de vue de la recherche, les cas d'apparition tardive et précoce pourraient être considérés comme des conditions différentes - bien que ce point de vue reste controversé.

Cependant, étant donné l'hétérogénéité du TDAH mentionnée cidessus, il peut être plus juste de considérer le TDAH d'apparition tardive comme une présentation non neurodéveloppementale. En abordant cette question, il sera important d'explorer si les cas d'apparition précoce et tardive nécessitent des approches de gestion clinique différentes.

TDAH – Une condition unisexe ?

Le TDAH a d'abord été caractérisé en grande partie sur la base d'observations cliniques faites sur des enfants de sexe masculin. Cependant, comme d'autres conditions neurodéveloppementales, il est conceptualisé comme un trouble de sens et d'importance équivalents pour les hommes et les femmes - malgré des différences substantielles liées au sexe dans la présentation et la prévalence.

La plupart des sections de cette revue ont décrit de nouvelles pistes importantes et soulevé des questions clés pour les recherches futures qui mettent en évidence les façons dont le TDAH peut être différent pour les hommes et les femmes - en termes de manifestation clinique, de voies de développement, d'expérience de la stigmatisation, ainsi que de facteurs de causalité.

Ces questions soulèvent à leur tour la question plus large de savoir si le TDAH doit être reformulé dans une certaine mesure pour garantir que les femmes atteintes de la maladie reçoivent les soins dont elles ont besoin suffisamment tôt dans leur développement.

TDAH - La neurodivergence n'est-elle pas un trouble ?

Le défi le plus radical au paradigme du TDAH ne vient peut-être pas des arguments empiriques décrits ci-dessus, mais plutôt d'un nouveau concept basé sur les droits socioculturels qui a émergé en dehors de la sphère clinique et scientifique - la neurodiversité (Pellicano & den Houting, 2022).

Cela place le TDAH dans un spectre plus large de variations naturelles et remet en question l'hypothèse du DSM selon

laquelle le TDAH est un trouble causé par un dysfonctionnement au sein de l'individu - en le remplaçant par l'hypothèse du TDAH en tant que neuro-divergence (Sonuga-Barke & Thapar, 2021). Il met l'accent sur l'acceptation et l'adaptation au TDAH par la famille, les pairs, les écoles/employeurs et la communauté au sens large et cherche à créer les meilleurs moyens de créer des environnements qui favorisent l'action personnelle et renforcent la résilience pour favoriser la croissance du développement. La déficience passe de quelque chose d'intrinsèque au TDAH en soi à quelque chose de socialement construit, situé et contextuel.

Fondamentalement, il privilégie les perspectives personnelles de l'individu atteint de TDAH comme étant aussi importantes que celles des cliniciens ou des scientifiques et, par conséquent, favorise les approches participatives de la recherche.

Les implications de cette approche pour la science sont encore en cours d'élaboration, mais elles ont le potentiel de recadrer son objectif de manière fondamentale (Sonuga-Barke & Thapar, 2021). La perspective de la neurodivergence souligne à quel point il est vital que les personnes atteintes de TDAH soient impliquées dans l'élaboration des priorités de recherche de manière à garantir que leur expertise par l'expérience puisse éclairer les questions de recherche posées, les méthodes employées et les interprétations des résultats.

Remarques finales

Comme nous l'avons illustré ici, les progrès scientifiques remettent en question certaines des hypothèses de base du modèle DSM actuel du TDAH et la façon dont il est conceptualisé en ce qui concerne les troubles connexes.

Compte tenu de cela, il convient de se demander si le moment est venu pour un changement de paradigme dans le domaine afin de s'assurer que les constructions diagnostiques reflètent fidèlement la structure multiforme et dimensionnelle sous-jacente de la psychopathologie liée au TDAH, en reconnaissant également sa nature située et le rôle de l'environnement normatif contraintes dans la détermination de la déficience associée.

Cependant, en considérant cela, la prudence s'impose. D'abord, parce que nous ne voulons pas risquer de perdre inutilement les avancées que le modèle actuel a permises. Deuxièmement, beaucoup plus de recherches sont nécessaires pour identifier les principales dimensions transversales sous-jacentes qui pourraient remplacer les catégories actuelles.

Remerciements

SB révèle qu'il a agi au cours des 3 dernières années en tant qu'auteur, consultant ou conférencier pour Medice et Roche. Il reçoit des redevances pour les manuels et les outils de diagnostic de Hogrefe et Liber. SB est actionnaire de SB Education/Psychological Consulting AB et de NeuroSupportSolutions International AB. FXC est membre du conseil consultatif scientifique de BOL Pharma, Israël et corédacteur en chef de Frontiers in Neuroimaging. JHN : consultant/conseil consultatif pour Adlon Therapeutics, Arbor, Cingulate Therapeutics, Corium, Eisai, Ironshore, Lumos, Lundbeck, Medice, Myriad, NLS, OnDosis, Rhodes, Shire/Takeda et Supernus ; soutien à la recherche d'Adlon, Otsuka, Shire, Supernus ; des honoraires pour des conférences sur les

états pathologiques d'Otsuka et de Shire/Takeda, et a été consultant pour la Ligue nationale de football des États-Unis. ES-B. frais de conférencier de Takeda et Medice. Conseil Neurotech Solutions International ; Soutien à la recherche QBTech. LAR a reçu une subvention ou un soutien à la recherche, a été consultant et a siégé au bureau des conférenciers d'Aché, Bial, Medice, Novartis/Sandoz, Pfizer/Upjohn et Shire/Takeda au cours des trois dernières années. Les programmes ambulatoires sur le TDAH et le trouble bipolaire juvénile présidés par LAR ont reçu un soutien illimité en matière d'éducation et de recherche des sociétés pharmaceutiques suivantes au cours des trois dernières années : Novartis/Sandoz et Shire/Takeda. LAR a reçu des droits d'auteur d'Oxford Press et d'ArtMed. Frais de conférencier ES pour la conférence 24/7 Evelina Children's Hospital, Londres. SPB reçoit des redevances sur les livres de Guilford Press. JN reçoit des redevances sur les livres de Guilford Press. BF a reçu des frais de conférencier éducatif de Medice. ES-B. et ES ont été soutenus par le Centre de recherche biomédicale Maudsley du National Institute for Health and Care Research (NIHR) au sud de Londres et le Maudsley NHS Foundation Trust et le King's College de Londres. SPB a été pris en charge par R01MH122415 des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis et R305A200028 de l'Institute of Education Sciences (IES), US Department of Education. JN a été pris en charge par MH-R3759105 des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis. BF est soutenu par un financement du programme Horizon 2020 de la Communauté européenne (H2020/2014 - 2020), dans le cadre des accords de subvention no. 728018 (Eat2beNICE) et non. 847879 (PRIME), et par le National Institute of Mental Health du NIH sous le numéro de récompense R01MH124851.

LAR a été soutenu par le Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brésil. Les opinions exprimées sont celles des auteurs et pas nécessairement celles du NIH, de l'IES, du NHS, du NIHR ou du Department of Health and Social Care. Les autres auteurs ont déclaré qu'ils n'avaient aucun conflit d'intérêts concurrents ou potentiels.

Points clés

- Des progrès scientifiques remarquables ont été réalisés dans la compréhension du TDAH - **avec de nombreuses découvertes remettant en question les hypothèses sur lesquelles reposent les modèles actuels.**
- La science récente démontre que le TDAH est l'expression extrême de traits complexes et dimensionnels **qui sont pour la plupart persistants avec diverses trajectoires de développement.**
- Il chevauche souvent d'autres conditions de santé mentale et de développement neurologique, phénotypiquement et en termes de processus à risque.
- **Semblables à de nombreuses autres affections neurodéveloppementales et psychiatriques, ses causes sont complexes et hétérogènes avec une accumulation de risques génétiques et environnementaux multiples et interactifs associés à des altérations subtiles de la structure et du fonctionnement du cerveau.**
- Les principaux centres d'intérêt pour l'avenir concernent l'hétérogénéité clinique et causale et le chevauchement, la prédiction des risques, l'interaction gène-environnement, la présentation féminine, le rôle de l'environnement social dans

la déficience et la stigmatisation, la résilience et la croissance personnelle.

- À l'avenir, les approches de recherche participative impliquant des personnes atteintes de TDAH seront essentielles.