

LE TDAH*

* Le **T**rouble du **D**éficit de l'**A**ttention
avec ou sans **H**yperactivité

(par Lynda Corazza)

c'est quoi ?

Un nouveau truc
à la mode ?



Une maladie
contagieuse ?



Une excuse
pour les mal élevés ?



il est très sensible
et gère mal ses émotions



ses résultats ne sont pas à
la hauteur de ses compétences



Crises, provocations, mises en danger, impulsivité... sont associées au TDAH.
On pense que ça leur permet d'augmenter leur taux de dopamine.
De manière inconsciente, ils utiliseraient ces crises pour augmenter
« naturellement » la neurotransmission défaillante.

Journée du trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Dr Sarah HADJADJ-AOUL

Neuropédiatre

CHU de Rennes

23 Septembre 2020



Introduction

Le trouble déficit de l'attention/hyperactivité(TDAH) est une affection fréquente associée à des difficultés de fonctionnement psychosocial durables et à une morbidité psychiatrique élevée.

C'est un syndrome **hétérogène** dans sa présentation clinique et probablement dans son étiologie.

Il peut être compris comme un spectre de **dysfonctionnements cognitifs, émotionnels et comportementaux** d'origine **multifactorielle**, sous l'influence de facteurs **génétiques et environnementaux**.

Définition-Epidémiologie

- Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (**TDAH**) est défini par l'association, selon des modalités variables, d'un déficit attentionnel, d'une hyperactivité motrice et /ou d'une impulsivité(OMS)
- TDAH est intégré dans troubles du neurodéveloppement *
- Le phénotype clinique très hétérogène (Frances 2000).
- Le niveau de sévérité et la présentation changent durant la vie et peuvent s'associer à des comorbidités psychiatriques (Biederman et Faraone.;2005,Gillberg et al.;2004), Miller et al.;2007,Reinhardt et Reinhardt,2013)
- La prévalence dans le monde est estimée à **5% chez les enfants et 2,5 et 4,9% chez les adultes****
- **Environ 55-75% garde encore le trouble à l'âge adulte ou garde partiellement les symptômes *****

Faraone et al.;2015*

Polansky et Rohde,2007;Simon et al.;2009**

Faraone et al.;2006

Critères diagnostiques du DSM-5

2014

- **Critères A**

- Un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité qui interfère avec les fonctionnement ou le développement, et caractérisé par (1) et/ou (2) :

- **A1. Inattention**

- **A2. Hyperactivité et impulsivité**

- **Critères B**

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

- **Critères C**

Certains des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité sont présents dans deux ou plus de deux types d'environnement différents (ex : à la maison, l'école, ou le travail ; avec des amis ou des relations ; dans d'autres activités).

- **Critères D**

On doit clairement mettre en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel et de la qualité de vie.

- **Critères E**

Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'une schizophrénie, ou d'un autre trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif, trouble de la personnalité, intoxication par une prise de substance ou son arrêt).

A-1.Inattention

- Six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a directement des conséquences négatives sur les activités sociales et académiques/professionnelles :
Remarque : les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, hostilité, ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions. Pour les grands adolescents et les adultes (âgés de 17 ans et plus), au moins 5 symptômes sont exigés.
- a) Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités (ex : néglige ou oublie des détails, le travail n'est pas précis).
- b) A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux (ex : a du mal à rester concentré durant un cours, une conversation, la lecture d'un texte long).
- c) Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement (ex : leur esprit paraît ailleurs, même en l'absence d'une distraction manifeste).
- d) Souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (ex : commence le travail mais perd vite le fil et est facilement distrait).
- e) A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités (ex : difficultés à gérer des tâches séquentielles ; difficultés à conserver ses outils et ses affaires personnelles en ordre ; complique et désorganise le travail ; gère mal le temps ; ne respecte pas les délais fixés).
- f) Souvent évite, a en aversion, ou fait à contre-coeur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (ex : le travail scolaire ou les devoirs à la maison ; pour les adolescents et les adultes, préparation de rapports, formulaires à remplir, revoir un long article).
- g) Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (matériel scolaire, crayons, livres, outils, portefeuille, clés, papiers, lunettes, téléphone mobile).
- h) Souvent se laisse facilement distraire par des stimuli externes (pour les adolescents et les adultes, cela peut inclure passer du « coq à l'âne »).
- i) A des oublis fréquents dans la vie quotidienne (ex : faire les corvées, les courses ; pour les adolescents et les adultes, répondre à ses appels, payer ses factures, respecter ses rendez-vous).

A2.Hyperactivité et impulsivité

- Six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif direct sur les activités sociales et académiques/professionnelles :
Remarque : les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, hostilité, ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions. Pour les grands adolescents et les adultes (âgés de 17 ans et plus), au moins 5 symptômes sont exigés.
- a) Remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège.
- b) Se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis (ex : se lève de sa place en classe, au bureau ou à son travail, ou dans d'autres situation qui nécessitent de rester assis).
- c) Souvent, court ou grimpe partout, dans les situations où cela est inapproprié (remarque : chez les adolescents ou les adultes, cela peut se limiter à un sentiment d'agitation).
- d) A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir.
- e) Est souvent "sur la brèche" ou agit souvent comme s'il était "monté sur ressorts" (ex : incapable ou inconfortable de se tenir immobile pendant un long moment, comme dans les restaurants, les réunions ; peut être perçu par les autres comme agité, ou comme difficile à suivre).
- f) Souvent, parle trop.
- g) Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée (ex : termine la phrase de leur interlocuteurs ; ne peut attendre son tour dans une conversation).
- h) A souvent du mal à attendre son tour (ex : lorsque l'on fait la queue)
- i) Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (ex : fait irruption dans les conversations, les jeux ou les activités ; peut commencer à utiliser les biens d'autrui, sans demander ou recevoir leur autorisation ; pour les adolescents et les adultes, peut s'immiscer ou s'imposer et reprendre ce que d'autres font).

Co-morbidités

- Les troubles du spectre autistique : 20 à 50% des enfants TDAH ont les critères des TSA*
- Les tics 10 à 20% de la population TDAH**
- Les troubles des apprentissages : 25 -40% des patients TDAH ont des troubles de lecture et d'écriture et nombreux ont des troubles de langage***
- Les comportements anti-sociaux et les troubles des conduites (risque de violences et d'incarcération)****
- Les addictions et la consommation de substances illicites(Cannabis et substances psycho-affectives)
- Troubles de l'humeur et troubles anxieux, et la dépression chez l'adulte*****
- Troubles de régulation des émotions ,les troubles bipolaires et les troubles de la personnalité chez l'adulte

*Rommelse et al.;2011

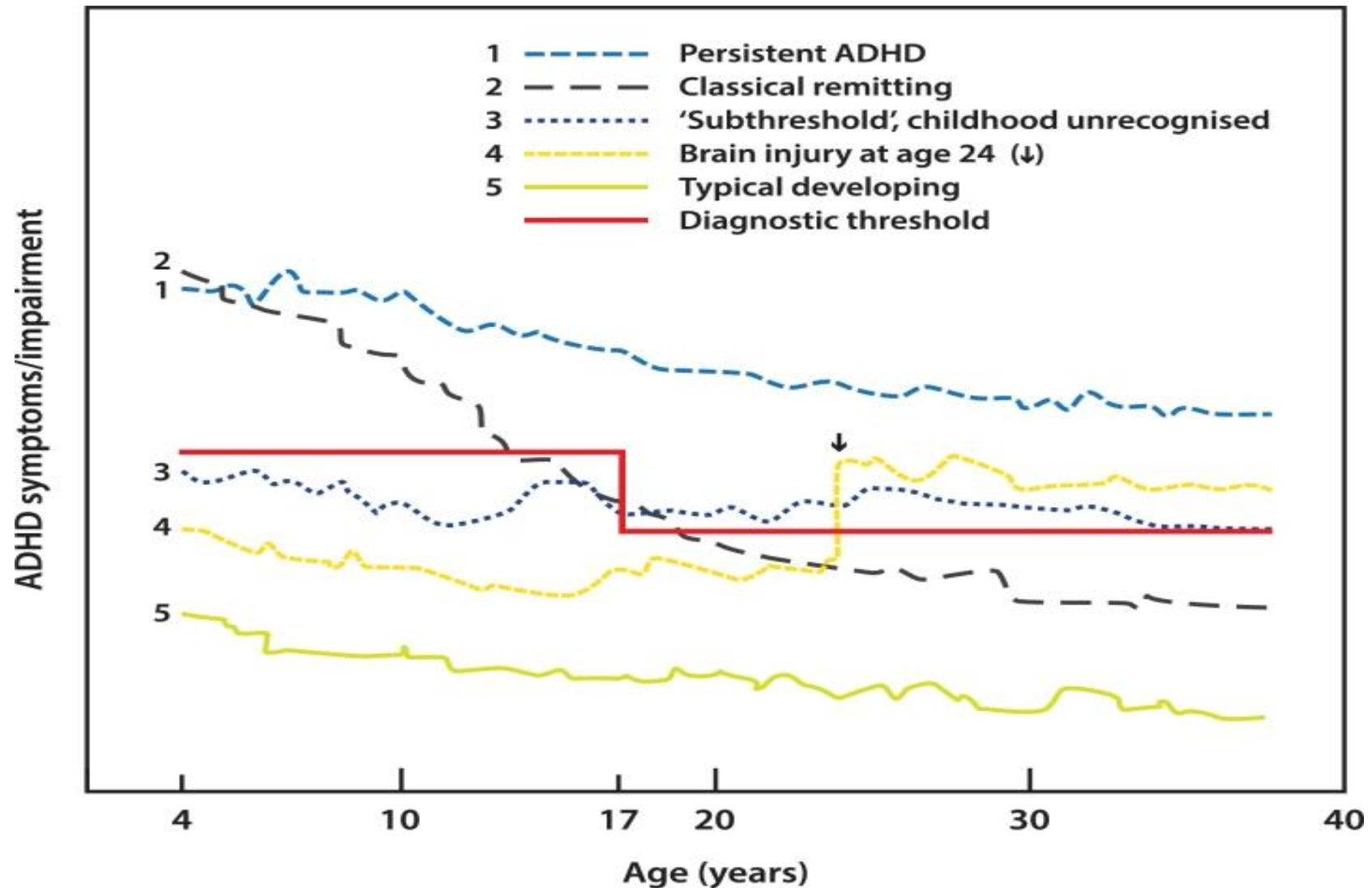
**Cohen et al.;2013,Steinhausen et al.;2006

• ***Sciberras et al.;2014,Willcutt et al.;2012

• **** Rosler et al.;2004

• *****Meinze et al.;2013; Jacob et al.;2007

Trajectoire développementale théorique du TDAH (Barbara Franke et al.;2018)



Facteurs de risque (1)

- **L'hérabilité** : 76% dans les études de jumeaux TDAH (l'ensemble des facteurs génétiques additifs : le poids des différents gènes, leur interaction mutuelle et leur interaction avec l'environnement)

Les dimensions telles que l'impulsivité, l'inattention et l'activité motrice sont influencées par des facteurs génétiques communs à la population normale et aux sujets ayant un TDAH.

- Les facteurs environnementaux de vulnérabilité

- La période périnatale
- L'exposition prénatale au tabac : Risque X2 (6) indépendamment des différents facteurs confondants (niveau socioéconomique, QI, TDAH parental, abus d'alcool, poids de naissance, etc.)

Autres facteurs:

- L'exposition prénatale à l'alcool et à d'autres substances psychoactives,
- La prématurité
- Le faible poids de naissance,
- le stress
- les carences alimentaires maternelles pendant la grossesse,
- l'exposition aux polychlorobiphényles (PCB), à l'hexachlorobenzène et au plomb [9].

Facteurs de risque (2)

- Les lésions cérébrales acquises (traumatiques ou post-encéphalitiques) .
- Des facteurs psychosociaux :
 - Les attitudes parentales hostiles
 - La dépression maternelle, mais la direction de la causalité n'est pas établie du fait de multiples facteurs confondants.

Les mécanismes neurobiologiques (1)

- Rôle des **catécholamines** dans les syndromes hyperkinétiques de l'enfant connu depuis 1970 : **effet thérapeutique des psychostimulants** : *augmentation de la concentration de dopamine dans la fente synaptique par l'intermédiaire du blocage du transporteur de la dopamine (DAT).*
- *L'hypothèse proposée par les auteurs serait que l'augmentation extracellulaire de dopamine au niveau des neurones striataux diminuerait leur activité de base aléatoire et permettrait aux afférences cortico-striatales liées aux stimulus pertinents d'être plus efficaces .*

Les mécanismes neurobiologiques (2)

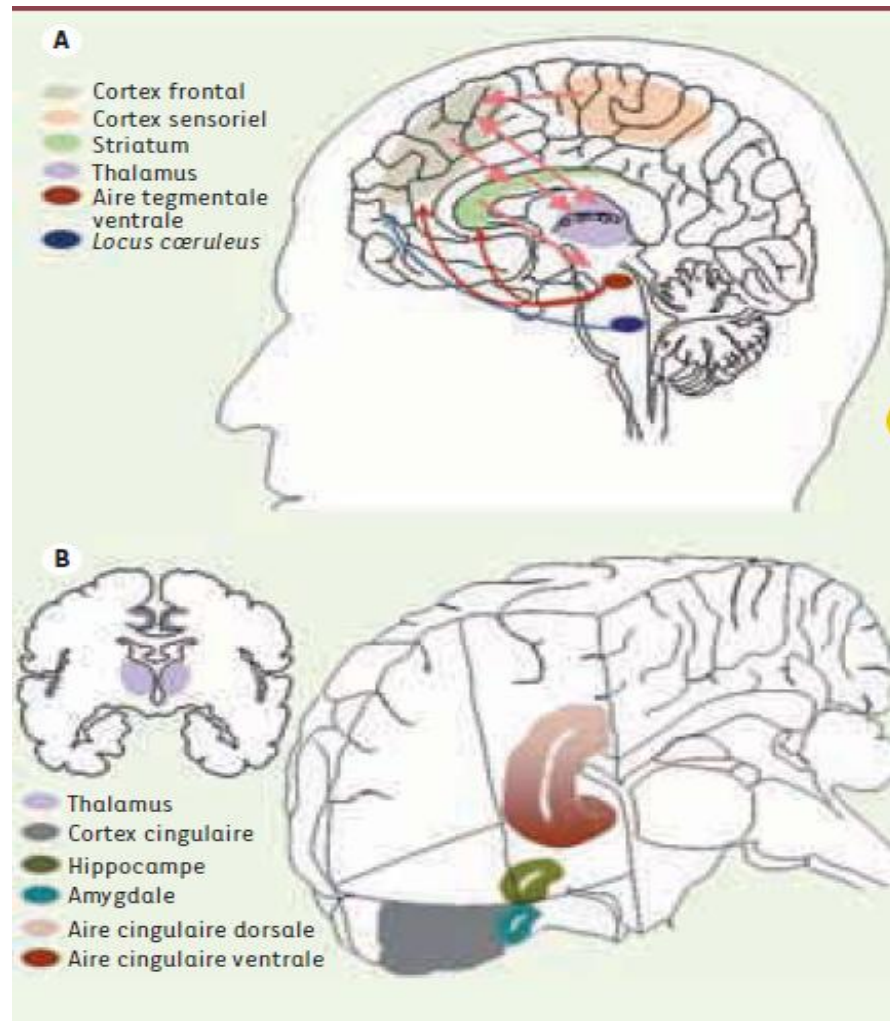
- La découverte de l'action thérapeutique des **agonistes noradrénergiques** ont conduit à affiner l'hypothèse de déplétion dopaminergique incriminée dans le défaut d'inhibition et dans les anomalies du système de renforcement décrits dans le TDAH .

La **noradrénaline**, *via les récepteurs postsynaptiques alpha2A localisés* sur les épines dendritiques des neurones glutamatergiques, augmente les réponses synaptiques du réseau préfrontal.

Les molécules noradrénergiques telles que l'atomoxétine et la guanfacine, en dehors d'une amélioration des capacités attentionnelles et de mémoire de travail *via leur action sur le cortex préfrontal*, faciliteraient l'action inhibitrice de ce dernier sur le cortex moteur et les régions sous-corticales .

Représentation schématique des régions cérébrales impliquées dans le TDAH

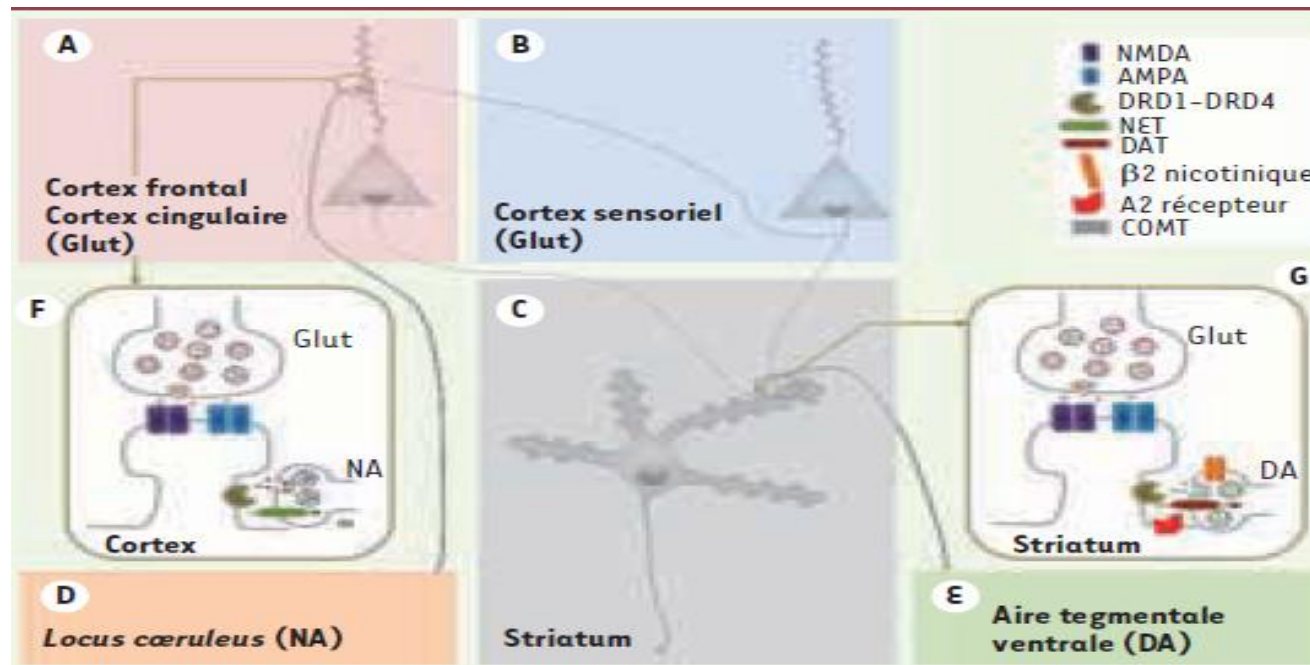
A. Illustration des connexions cortico-striatales, sensori-frontales et des interactions thalamo-cingulaires. Les structures corticales sont modulées par des afférences noradrénergiques et dopaminergiques provenant du tronc cérébral (locus coeruleus et aire tegmentale ventrale)



B. Illustration de la localisation du cortex cingulaire avec les aires corticales cingulaires dorsales, et ventrales qui interagissent avec d'autres structures du système limbique, en particulier l'amygdale et l'hippocampe.

D.Purper et al; 2010 (Medecine et Science)

Bases fonctionnelles des synapses impliquées dans le TDAH



Représentation de 2 neurones corticaux respectivement localisés dans le cortex frontal (ou cingulaire)(A) et le cortex sensoriel (B) et d'un neurone épineux de taille moyenne du striatum (C). Les neurones frontaux et cingulaires reçoivent des afférences noradrénergiques du locus coeruleus (D). Les neurones striataux reçoivent des afférences de l'aire tegmentale ventrale (E). Deux synapses sont : une synapse glutamatergique du cortex frontale, correspondant aux afférences corticales sensorielles sur ces deux aires, et une synapse glutamatergique du striatum correspondant aux afférences corticales sur le striatum.

Explications

- Au niveau de la synapse corticale (*F*), *des récepteurs NMDA et AMPA sont localisés dans la membrane de l'épine dendritique. La noradrénaline est libérée au* niveau de varicosités localisées à proximité de la tige des épines dendritiques et agit sur des récepteurs métabotropiques (récepteur A2).
- La NA est recaptée par des transporteurs localisés dans la membrane des varicosités (NET). L'enzyme de dégradation des catécholamines, la catécholamine-
- O-méthyl-transférase (COMT) est localisée dans les astrocytes. Au niveau de la synapse striatale (*G*), *des récepteurs NMDA et AMPA sont*
- localisés dans la membrane de l'épine dendritique.
- La dopamine est libérée au niveau de varicosités localisées à proximité de la tige des épines
- dendritiques et agit sur des récepteurs métabotropiques (récepteur D1 à D4). La dopamine est recaptée par des transporteurs localisés dans la membrane des varicosités (DAT).
- Ces varicosités libérant la dopamine présentent également des récepteurs-canaux cholinergiques ayant en particulier des sous-unités de type B2.

Les modèles animaux

Ils impliquent les récepteurs dopaminergiques, noradrénergiques et nicotiniques. Ces récepteurs peuvent être dérégulés d'une façon très indirecte comme c'est le cas pour les souris *Snap25* (*synaptosomal-associated protein 25*) et *Fmr1* (*fragile X mental retardation 1*)

Excepté les modèles basés sur des manipulations génétiques, des modifications de l'environnement peuvent induire une hyperactivité chez l'animal. Par exemple, l'exposition post-natale aux PCB entraîne une hyperactivité chez le rat. Les modifications transcriptionnelles induites par les PCB sont similaires à celles retrouvées chez le rat SHR (*spontaneously hypertensive rat*) et concernent des gènes codant des protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine.

Modèles animaux

| Modèle | Base moléculaire | Hyper-activité | Impulsivité | Stéréo-typies | Mécanismes physiopathologiques |
|--------------------------------------|--|----------------|-------------|---------------|---|
| Rat SHR [36] | Insertion 160 pb dans un 3'-UTR | + | + | - | Synapses dopaminergiques hypofonctionnelles |
| Souris Snap25 ^{-/-} [37] | KO du gène <i>Snap25</i> (mutant spontané) | + | + | - | Synapses noradrénergiques hyperfonctionnelles |
| Souris Dat ^{-/-} [38] | KO du gène <i>Dat</i> | + | ? | + | Synapses dopaminergiques hypofonctionnelles (libération phasique) |
| Souris $\beta 2$ ^{-/-} [39] | KO sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique | + | + | - | Récepteurs nicotiques présynaptiques dont l'ouverture facilite la libération phasique de dopamine |
| Souris Fmr1 [40] | KO du gène <i>Fmr1</i> | + | + | ? | Dérégulation des récepteurs |

Une hyperactivité peut être obtenue via des modifications du transcrit du gène *DAT1* codant le transporteur de la dopamine (rat SHR) , par des modifications de la libération noradrénergique (souris *Snap25*^{-/-}), par l'invalidation (KO) du gène *Dat* codant le transporteur de la dopamine des récepteurs nicotiques $\alpha 2$ (souris $\alpha 2$ ^{-/-}) et par dérégulation des récepteurs dopaminergiques (souris *Fmrp*^{-/-}) .

Imagerie structurale

- Diminution du volume du cerveau (différents lobes et noyau caudé)
- Diminution du volume du cervelet
- Retard de maturation corticale en particulier dans le lobe préfrontal

Imagerie fonctionnelle

Etude de tâches cognitives liées au contrôle de l'attention, à la mémoire de travail et à l'inhibition de réponse.

- **Défaut d'activation significatif du cortex préfrontal gauche, du cortex cingulaire antérieur, du lobe pariétal droit, du cortex occipital et du thalamus** chez des sujets TDAH comparés aux contrôles.*
- Les sujets ayant un TDAH montrent des **dysfonctionnements frontaux au cours des tâches impliquant l'inhibition de réponse et temporo-pariétaux** pour celles impliquant l'attention.
- Les sujets TDAH ont généralement une **activation réduite du striatum** en IRM fonctionnelle et montrent également une **moindre activation d'un réseau striatocingulaire ventral** au cours de tâches de motivation mettant en jeu un renforcement.
- L'étude en imagerie des effets du traitement montre dans certains cas une normalisation de l'excès de densité striatale du DAT, une caractéristique mise en évidence chez des sujets TDAH avant l'exposition aux psychostimulants, mais dont les tentatives de réplique ont donné des résultats variables.

*Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006 ; 47 : 1051-62. ent

** . Paloyelis Y, Mehta MA, Kuntsi J, Asherson P. **Functional MRI in ADHD: a systematic literature review.** *Exp Rev Neurother* 2007 ; 7 : 1337-56.

Traitements: que disent les méta-analyses ?

727 (1 sur 12) Zoom automatique

Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis

Samuele Cortese, Nicoletta Adamo, Cinzia Del Giovane, Christina Mohr-Jensen, Adrian J Hayes, Sara Carucci, Lauren Z Atkinson, Luca Tessari, Tobias Banaschewski, David Coghill, Chris Hollis, Emily Simonoff, Alessandro Zuddas, Corrado Barbui, Marianna Purgato, Hans-Christoph Steinhausen, Farhad Shokraneh, Jun Xia, Andrea Cipriani

Summary
Background The benefits and safety of medications for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) remain controversial, and guidelines are inconsistent on which medications are preferred across different age groups. We aimed to estimate the comparative efficacy and tolerability of oral medications for ADHD in children, adolescents, and adults.

Methods We did a literature search for published and unpublished double-blind randomised controlled trials comparing amphetamines (including lisdexamfetamine), atomoxetine, bupropion, clonidine, guanfacine, methylphenidate, and modafinil with each other or placebo. We systematically contacted study authors and drug manufacturers for additional information. Primary outcomes were efficacy (change in severity of ADHD core symptoms based on teachers' and clinicians' ratings) and tolerability (proportion of patients who dropped out of studies because of side-effects) at timepoints closest to 12 weeks, 26 weeks, and 52 weeks. We estimated summary odds ratios (ORs) and standardised mean differences (SMDs) using pairwise and network meta-analysis with random effects. We assessed the risk of bias of individual studies with the Cochrane risk of bias tool and confidence of estimates with the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation approach for network meta-analyses. This study is registered with PROSPERO, number CRD42014008976.

Results

Discussion

Acknowledgments

References

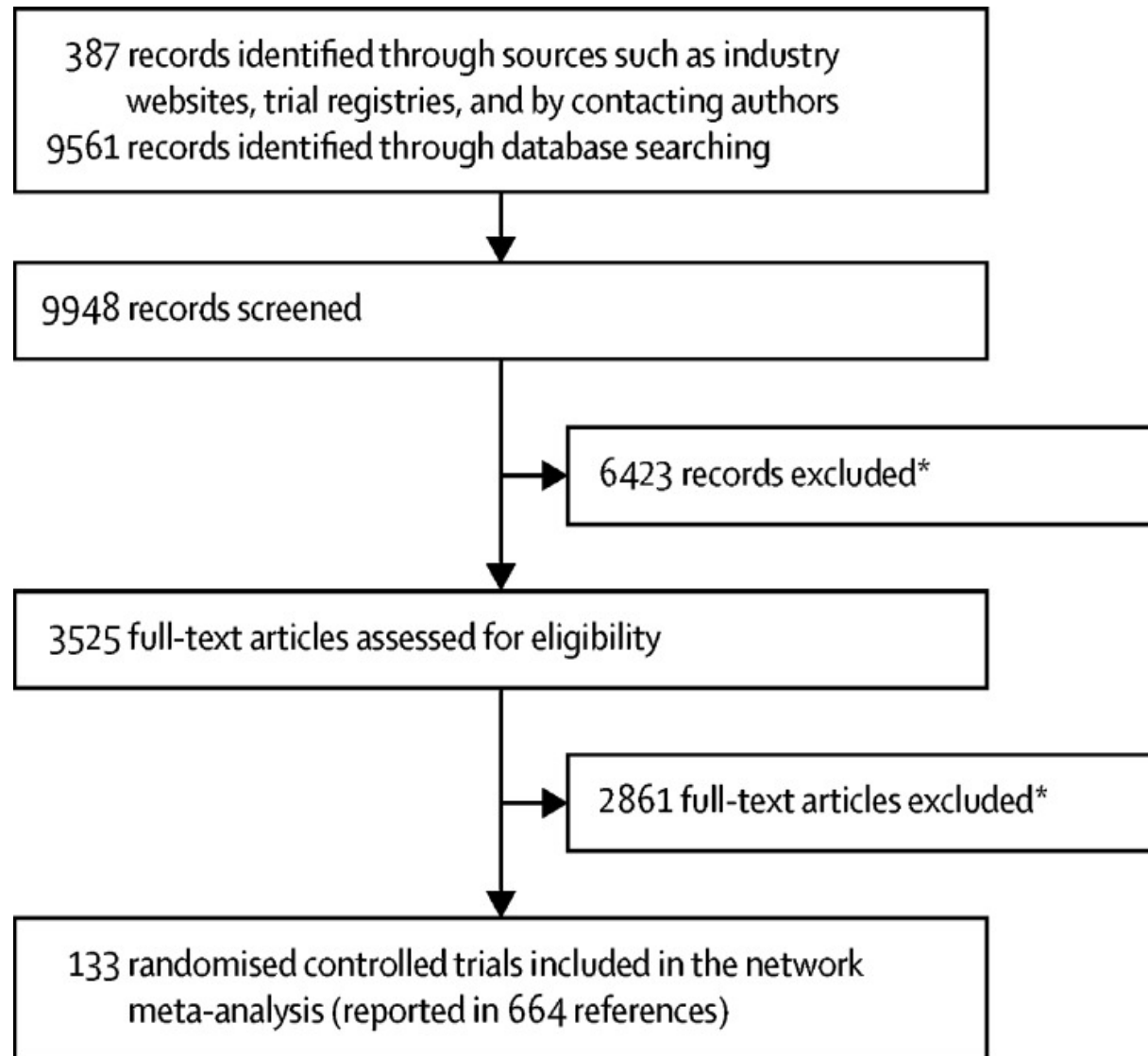
oa

Lancet Psychiatry 2018; 5: 727-38
Published Online August 7, 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)
See [Comment](#) page 691

Center for Innovation in Mental Health, Academic Unit of Psychology, and Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK (S Cortese MD); Solent NHS Trust, Southampton, UK (S Cortese); New York University Child Study Center,

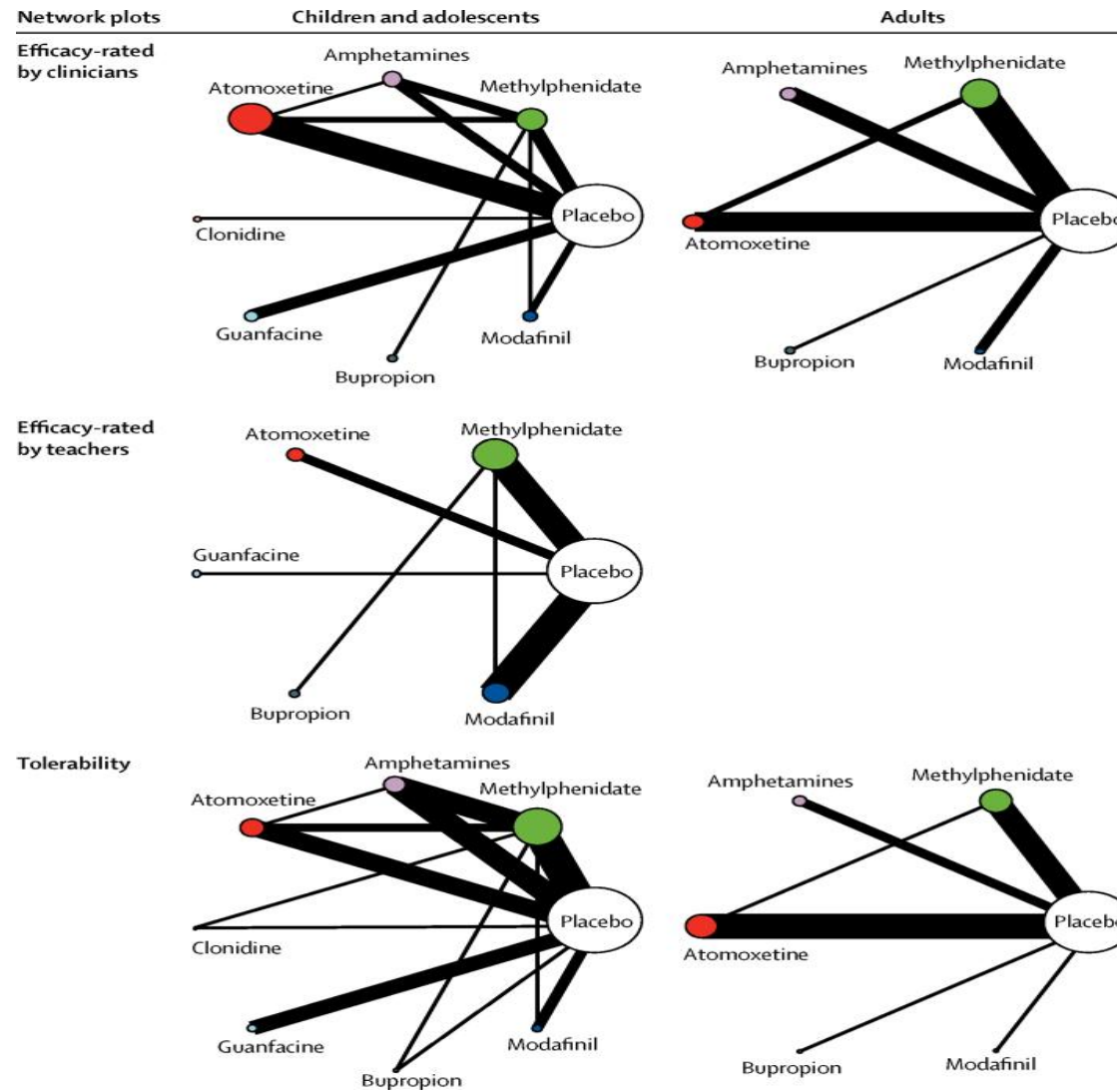
Selection of studies for inclusion

*The main reasons for exclusion included open-label or single-blind studies, studies including patients with comorbid disorders, and combination therapy trials. We only searched for completed trials, which removed ongoing studies, particularly from clinicaltrials.gov.



Network of eligible comparisons for efficacy and tolerability

Cortese 2018




Effet de taille à partir de méta-analyse d'études sur l'efficacité des traitements du TDAH chez l'adulte et l'enfant (Franke 2018)

Table 1

Reported effect sizes (standardised mean difference) from meta-analysis for studies of treatment efficacy for ADHD core symptoms in childhood and adulthood.

| Treatment and age-group | Treatment type | Effect size | Reference |
|--|-------------------------|-------------|--|
| Childhood: pharmacological treatment | Methylphenidate | 0.72 | Faraone and Buitelaar (2010) |
| | Amphetamines | 0.99 | Faraone and Buitelaar (2010) |
| | Atomoxetine | 0.64 | Schwartz and Correll (2014) |
| | Guanfacine | 0.63 | Hirota et al. (2014) |
| | Clonidine | 0.44 | Hirota et al. (2014) |
| Childhood: non-pharmacological treatment | Omega-3 | 0.16 | Sonuga-Barke et al. (2013) |
| | Diets | 0.42 | Sonuga-Barke et al. (2013) |
| | Neurofeedback | 0.21 | Hodgson et al. (2014) |
| | Multimodal psychosocial | 0.09 | Hodgson et al. (2014) |
| | Working memory training | -0.02-0.20 | Cortese et al. (2015) ; Hodgson et al. (2014) |
| | Behaviour modification | -0.03 | Hodgson et al. (2014) |
| | Parent training | -0.51 | Hodgson et al. (2014) |
| | Self-monitoring | -5.91 | Hodgson et al. (2014) |
| | School-based | -0.26-0.16 | Hodgson et al. (2014) ; Richardson et al. (2015) |
| Adulthood: pharmacological treatment | Methylphenidate | 0.42-0.72 | Castells et al., 2011b , Epstein et al., 2014 |
| | Amphetamines | 0.72-1.07 | Castells et al. (2011a) ; Fridman et al. (2015) |



A cartoon illustration of a family with three hyperactive children. The mother, on the left, is speaking to a doctor. The father, on the right, is looking thoughtful. The three children are running in circles around their parents, indicated by white motion lines on the green grass. The child on the left is smiling and holding a stick. The child in the middle is looking up with a surprised expression. The child on the right is running with a determined, slightly angry expression. The background is a solid green color.

Docteur,
Je pense que mes
enfants pourraient
souffrir d'un TDAH.
J'aimerais les faire
diagnostiquer...

T'as dis quoi ?
Un tada !?
C'est quoi ça ??

Conclusion

- TDAH : diagnostic clinique/Critères DSMV
- Evolution de l'expression avec l'âge/comorbidités
- Triade : déficit d'attention, impulsivité,hyperactivité
- Rechercher les facteurs de risque : période périnatale et ATCDt familiaux
- Prise en charge multimodale: Méthylphénidate / autres psychostimulants , thérapie cognitive et comportementale , guidance parentale et adaptations pédagogiques.

Pour en savoir plus

- <http://www.adhdeurope.eu>
- <http://www.attentiondeficit-info.com/www.fondationphilippelaprise.com/>
- <http://tdah-partout-pareil.info/>

Remerciements



H.A.C. Pharma

