

I. Historique

L'ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) a été découvert pour la première fois en 19^{ème} siècle par Hoffmann et Bourneville et a été reconnu comme étant le syndrome d'instabilité de l'enfant ou le syndrome de l'instabilité neuromotrice en s'appuyant sur l'observation clinique faite par Bourneville, et cela se dirige dans le sens psychologique (Gétin, 2006).

Dès le début du 20^{ème} siècle, les études se sont concentrées sur l'approche neuro-anatomique pour savoir si son origine est neurologique. Les travaux de Still et Von Economo ont permis d'élucider que l'origine de ce trouble n'est pas seulement psychologique mais aussi neurologique, d'où le nom de « Brain Damage Syndrome » puis d'hyperkinésie (Chambry *et al.*, 2015).

En 1980, le DSM-III (**Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorder, 3th edition, 1980**) annonce que le déficit attentionnel sera pris en compte dans le diagnostic, et à ce moment-là qu'on a pu dire que les premiers critères diagnostics de ce syndrome sont : Un déficit de l'attention, et une hyperkinésie. Par la suite il ressort que le trouble se manifeste par deux types de symptômes qui peuvent orienter le diagnostic : cognitifs (mémoire de travail...) et comportementaux (inattention, hyperactivité et impulsivité) (Brassett-Harknett et Butler, 2005).

En 1994, le DSM-IV (**Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorder, 4th edition, 1994**) a nommé officiellement ce trouble par le trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH ou ADHD en anglais) en considérant le déficit de l'attention comme le pilier du syndrome, contrairement à ce qui a été connu précédemment.

II. ADHD

1. Définition et Épidémiologie

a. Définition

L'ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), est l'un des désordres neurobiologiques les plus fréquents chez les enfants et les adolescents (**Biederman, 1998**).

Ce syndrome se manifeste par une triade symptomatique associant un déficit attentionnel, une hyperactivité et une impulsivité (**Gagnon, 2006**). Il touche également l'apprentissage et la mémoire et induit des problèmes comportementaux, cognitives, émotionnels (**Fried et al., 2016 ; Michel et al., 2017**).

Selon le **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 5th edition (DSM-V)**, les symptômes durant l'enfance doivent être présents depuis plus de six mois, survenus avant l'âge de douze ans. Signalons que cette pathologie est chronique et peut persister à l'âge adulte chez de nombreuses personnes en diminuant certains de ces symptômes (**Gétin, 2017**).

b. Épidémiologie

L'ADHD est l'un des troubles neuro-développementaux les plus fréquents chez l'enfant, sa prévalence est estimée, à l'âge scolaire, à environ 5% (**Polanczyk et al., 2014 ; DSM-IV, 1994**) avec un ratio de 2 à 3 garçons pour une fille dans la population générale contre un ratio de 9 garçons pour 1 fille en population clinique (**Michel et al., 2017**). Ces chiffres désignent que dans chaque classe de 30 élèves, nous dénombrons en moyenne 1 à 2 enfants souffrant de ce trouble.

Les garçons ADHD sont atteints, dans la plupart des cas, par la forme hyperactivité-impulsivité prédominante car ils présentent des signes assez bruyants et perturbants facilement repérables (**Leroux, 2014**), tandis que les filles ADHD sont atteintes par la forme inattention prédominante, ce qui rend leur diagnostic plus difficile (**Ragué, 2014**). Bien que l'ADHD soit présent partout dans tout le monde et au sein de toutes les

classes sociales ; les niveaux d'intensité, de diagnostic et/ou de traitement et prise en charge du sujet ADHD diffèrent énormément (**Taylor *et al.*, 2004**).

L'intensité de ses symptômes diminue avec l'âge. Dans 22 à 85% des cas diagnostiqués initialement, ces symptômes sont présents à l'adolescence, par contre dans 30 à 60% cas ils persistent jusqu'à l'âge adulte (**Ragué, 2014**).

La persistance de ces symptômes à l'adolescence entraîne des conséquences sévères sur la vie entière des sujets atteints. Des études ont montré que 32-40% des sujets ADHD quittent l'école et que 22-77% de sujets accèdent aux études supérieures, en plus de 23-55% des cas perdent facilement leur travail et 46% des jeunes ADHD ont un risque plus élevé d'abus des drogues contre 24% des jeunes non ADHD (**Gétin, 2017**).

Selon la haute autorité de santé (HAS), de nombreuses études ont montré que les sujets ADHD (enfants et adolescents) ayant une dominance de l'hyperactivité présentent la fraction majoritaire qui consulte les psychiatres en les comparant avec les sujets avec dominance du déficit d'attention difficilement reconnaissables et passent leur vie avec le syndrome d'une manière implicite sans provoquer un grand problème à leurs parents pour qu'ils les amènent chez les psychiatres (**Debrabant *et al.*, 2014**).

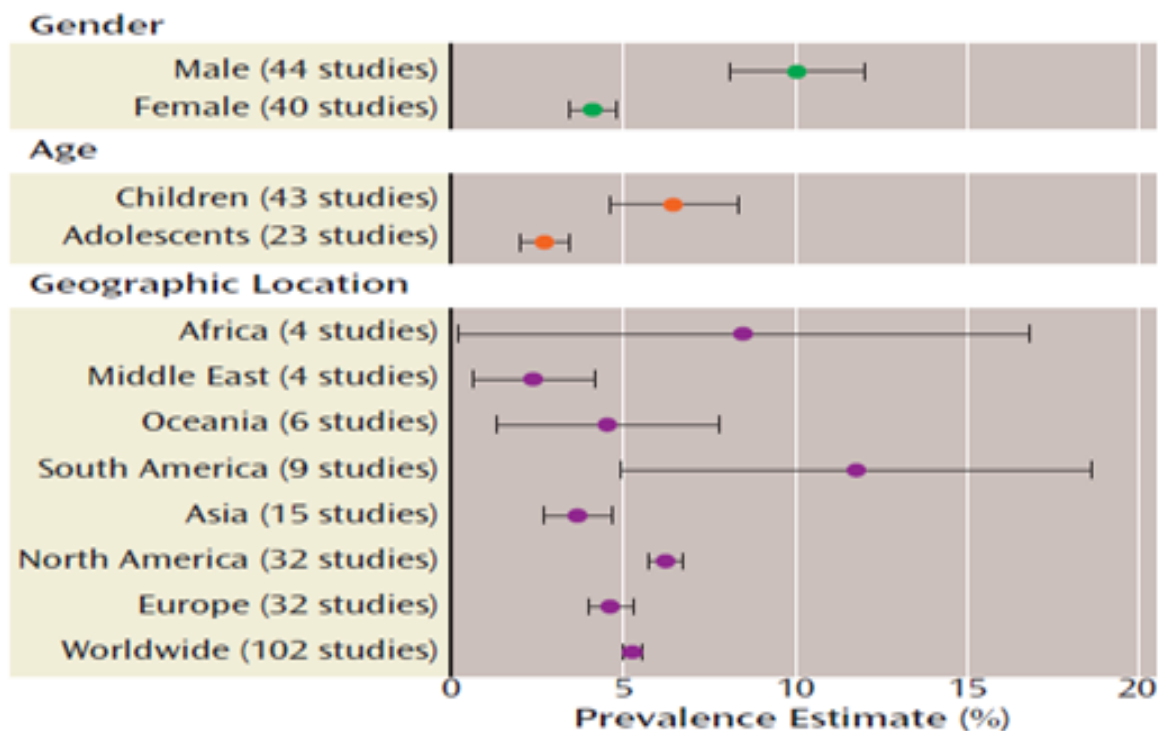


Figure 1. Prévalence de l'ADHD chez les enfants et les adolescents selon le sexe, l'âge et la localisation géographique (**Polanczyk *et al.*, 2007**).

2. Caractères cliniques

2.1. Symptômes cardinaux

L'ADHD est une pathologie cliniquement hétérogène qui se manifeste par la présence de 3 symptômes principaux à savoir l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Plusieurs degrés de sévérité du trouble existent selon les caractéristiques de symptômes : léger, moyen ou sévère. (**DSM-V, 2013**).

Le déficit d'attention constitue sans doute la dimension la plus complexe et la plus importante de l'ADHD et se manifeste par des problèmes de concentration, une difficulté à se focaliser longtemps sur une tâche, et à organiser des travaux ou activités.

L'hyperactivité se présente en deux formes, nous distinguons l'hyperactivité motrice ou hyperkinésie c'est-à-dire la difficulté à contrôler ses gestes, de l'hyperactivité comportemental ou l'instabilité psychomotrice qui se manifeste par un changement de tâche ou d'activité sans arrêt et aussi une sensibilité des affections et des émotions (**Debrabant *et al.*, 2014**).

L'impulsivité est une conséquence du déficit attentionnel : « l'action précède la pensée » (**Konofal, 2005**). Elle se présente en deux types : l'impulsivité motrice où les sujets sont attirés par les activités physiques dangereuses, et l'impulsivité cognitive où les sujets présentent un manque de planification et d'évaluation des conséquences, des actes et des paroles (**Cortese, 2005**).

Le degré d'association des symptômes de l'ADHD diffère selon l'âge. Chez les enfants ADHD : un sur trois présentent des troubles de comportement avec des symptômes variés (pleurs plus fréquents et prolongés, difficulté à s'alimenter, activité motrice supérieure à la normale, troubles du sommeil...) dès la première année de vie. Entre 6 à 12 ans, âge de l'apprentissage et des activités, l'enfant ADHD paraît le plus bruyant et plus gênant. Après l'âge de 12 ans, l'hyperactivité motrice décline et l'inattention et l'impulsivité qui prédominent (**Gétin, 2014**).

L'adolescence est l'âge de la recherche de nouveautés, c'est là où apparus les conduites à risques (CAR) y compris les traumatismes non volontaires, les violences, l'utilisation de tabac, d'alcool et d'autres drogues, ce qui augmente le taux de mortalité. En d'autres termes, Les contraintes scolaires, et les conflits entre les autres participent à la détérioration des relations familiales et l'affaiblissement de l'estime de soi (**Valérie, 2014**).

Les études portant sur l'ADHD chez l'adulte sont moins nombreuses (**Porteret *et al.*, 2016**). L'ADHD n'est diagnostiqué chez l'adulte que si le diagnostic a été fait pendant son enfance (**Wilens *et al.*, 2002**). L'hyperactivité et l'impulsivité sont plus rares chez l'adulte et le diagnostic se dirige vers les symptômes d'inattention.

2.2. Troubles comorbides

Comme tous troubles psychologiques, l'ADHD est souvent associé à d'autres atteintes physiques et psychiatriques (**Masi et Gignac, 2017**), qui peuvent avoir un impact direct sur le plan diagnostique, clinique et thérapeutique ce qui complique et aggrave la situation (**Porteret *et al.*, 2016**). Environ deux tiers des sujets atteints par l'ADHD souffrent également d'un trouble comorbide (**Massi et Gignac, 2017**). Selon la Haute Autorité De Santé, 50 à 90% des enfants ADHD ont au moins une comorbidité, et environ la moitié de tous les enfants ADHD ont au moins deux comorbidités (**Debrabant *et al.*, 2014**). Par ailleurs, des études rétrospectives ont dénoté que la présence de comorbidités psychiatriques récupérées à l'adolescence, est liée à celle d'un ADHD dans l'enfance (**Gagnon, 2006**).

En outre, le pronostic et le devenir des enfants ayant un ADHD avec comorbidité est beaucoup plus nuisible que ceux d'ADHD seulement (**Spencer, 2006**). La présentation des pathologies concomitantes continue d'évoluer avec l'âge : à l'enfance, ce sont les troubles du comportement qui apparaissent ainsi les troubles du langage. Ensuite, ce sont les tics et les troubles anxieux, par la suite à l'adolescence, il y a la manifestation des troubles de l'humeur et les conduites addictives. Sans oublier le trouble de l'apprentissage spécifique qui est le plus fréquent chez presque tous les enfants ADHD quel que soit leur âge (**Mayes *et al.*, 2000**).

a. Troubles du comportement

Il s'agit des troubles les plus communément associés avec L'ADHD.

□ Troubles de l'opposition avec provocation

Le trouble de l'opposition avec provocation (TOP) est concomitant avec l'ADHD dans 25 à 75 % des cas (**Busch *et al.*, 2002**). Selon le DSM, les sujets ont un ensemble de comportement négativistes, hostiles ou provocateurs envers des figures autoritaires et ont tendance à l'agressivité et intolérant aux frustrations, allant au-delà d'un comportement infantile habituel.

□ Troubles de conduites

Comme décrit par **Sirois et ses collaborateurs en 2013**, les troubles de conduites sont hautement concomitantes avec l'ADHD dans plus d'un tiers des enfants affectés surtout par la forme d'hyperactivité prédominante. Cela est reflété par le risque d'avoir un trouble de la personnalité et un comportement anti-social à l'âge adulte (**Barkley *et al.*, 2004 et HAS, 2014**). C'est une condition sérieuse et persistante qui apparaît précocement avant l'âge de 10 ans (**DSM-V, 2013 et HAS, 2014**) chez un sujet ayant un ensemble de comportement répétitifs menaçant les droits d'autrui et les règles sociales (**HAS, 2014**) et il est souvent précédé par un TOP (**Massi et Gignac, 2017**).

b. Les tics et les troubles anxieux

□ Le syndrome De Gilles de la Tourette

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) se manifeste par de multiples tics moteurs et au moins un tic verbal qui apparaissent entre 2 et 14 ans (**Freeman, 2007**). **L'association de ce**

syndrome et l'ADHD aggraverait le pronostic du fait d'un niveau accru d'anxiété et d'agressivité (Debrabant *et al.*, 2014).

La prévalence de la comorbidité entre le SGT et l'ADHD est fonction de sa sévérité, elle est de 47% chez les sujets présentant un SGT léger, de 58 % chez les sujets présentant un SGT modéré et de 83 % chez les sujets ayant un SGT sévère (Laporte, 2005).

□ Les troubles anxieux

Les personnes ayant un ADHD de type « inattentif prédominant » ont une plus forte propension à l'anxiété, elle est de 20 à 30% chez les enfants quant à l'adulte elle est de 47% (Sirois *et al.*, 2013). Cela est particulièrement vrai chez les femmes qui peuvent être très sensibles et qui ont principalement des symptômes plus importants de type « inattentif prédominant ».

L'association de troubles anxieux aux symptômes de l'ADHD majorerait l'invalidité de l'enfant dans sa vie scolaire et sociale (HAS, 2014).

c. Troubles de l'humeur

L'ADHD est caractérisé par son association aux symptômes dépressifs. Chez l'enfant, il s'agit plus d'une humeur irritable, en regard de l'adolescent ou l'adulte chez qui on assiste plus à une humeur déprimée, voire une dépression majeure (Ragué, 2014). De ce fait, des problèmes sont retrouvés à cause de ces troubles de l'humeur tels que la perte de l'appétit et des troubles du sommeil et ces troubles concernent 18 à 75% des patients atteints du syndrome (Laporte, 2005).

Certains patients souffrent même de troubles bipolaires qui se caractérisent par une pression du discours, une instabilité psychomotrice et une distractibilité (Consoli et Cohen, 2013). Chez 20 % des cas, le trouble bipolaire est cooccurent de l'ADHD (Massi et Gignac, 2017).

d. Troubles de l'apprentissage spécifique

Selon DSM-V, les troubles de l'apprentissage spécifique affectant les patients ADHD sont classés dans les désordres neurodéveloppementaux et sont précisés dans les formes : lecture (dysphasie, dyslexie), écriture (dysorthographe, dysgraphie), mathématique (dyscalculie), la planification et l'automatisation des gestes volontaires (dyspraxie). Ils touchent jusqu'à 70% des enfants (**Debrabant *et al.*, 2014**).

À part les troubles du comportement, les troubles de l'humeur et l'anxiété qui sont les plus fréquemment retrouvés, il y a d'autres comorbidités qui ne se produisent pas toujours tel que l'hypersensibilité à l'épilepsie (**Hermann *et al.*, 2008**), l'autisme (**Acquavia et Stordeur, 2014**), les troubles du sommeil (**Showell *et al.*, 2003**), les traumatismes crâniens (**Morse et Garner, 2018**), les troubles du comportement alimentaire (**Yates *et al.*, 2009**), trouble de l'attachement (**Main, 1996**) et troubles de la personnalité (**Masi et Gignac, 2017**).

3. Nosographie

3.1. Classification DSM-V, CIM-10

Le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) et la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies) sont deux nomenclatures internationales utilisant des critères diagnostics pour définir l'ADHD.

Le DSM-V focalise l'étude sur l'ADHD (**APA., 2013**), alors que les critères de la CIM-10 proposés par l'OMS (organisation mondiale de la santé) s'intéressent au diagnostic du trouble hyperkinétique qui est classé dans la catégorie des troubles du comportement et troubles émotionnels sous le nom de troubles hyperkinétiques (**Sermage, 2016**).

Les deux classifications insistent que les symptômes doivent persister pendant au moins 6 mois, et doivent être présents dans au moins deux types d'environnement (familial et scolaire par exemple) (**Chekira, 2015**).

La dernière version du DSM-V a fixée l'âge limite de l'apparition des symptômes pour valider l'existence de l'ADHD à 12 ans, comparé à la CIM-10 qui l'a défini à 7 ans (HAS, 2014).

Trois formes de l'ADHD sont reconnues selon la DSM-V :

- ❖ Une forme avec prédominance du déficit attentionnel (20%).
- ❖ Une forme avec prédominance de l'hyperactivité-impulsivité (15%).
- ❖ Une forme mixte dont le sujet présente à la fois les critères d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité (65%).

La détermination de la forme de l'ADHD chez un sujet dépend de l'évaluation de certaines normes, et on les appelle les critères diagnostiques (Tableau 1).

Tableau 1. Critères diagnostiques de l'ADHD selon le DSM-V

Inattention
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. b. A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux. c. Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement. d. Souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles. e. A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités. f. Souvent évite, a en aversion, ou fait à contre cœur les tâches qui nécessitent un effort mental. 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.
Hyperactivité - Impulsivité
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.
- c.** Souvent, court ou grimpe partout, dans les situations où cela est inapproprié.
- 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 ».
- f.** Souvent, parle trop.
- g.** Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée.
- h.** A souvent du mal à attendre son tour.
- i.** Interrompt souvent les autres ou impose sa présence.

En revanche, la CIM-10 présente une définition plus limitée à la pathologie. Selon cette classification, le diagnostic exige la présence combinée des troubles de l'attention, de l'hyperactivité et de l'impulsivité (**Chekira, 2015**).

3.2. Classification CFTMEA

La Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent (CFTMEA) est une classification brève et globale pour le diagnostic de l'ADHD. Elle inclut l'ADHD dans les troubles des conduites et du comportement. Il s'agit essentiellement d'une hyperkinésie associée au trouble de l'attention. La CFTMEA suggère également un trouble de l'attention sans hyperkinésie, mais qui est contribué aux troubles spécifiques du développement et non plus dans les troubles hyperkinétiques ni dans les troubles du comportement (**HAS, 2014 ; Lecendreux, 2011**).

4. Etiologie

Concernant la compréhension étiologique de l'ADHD, différents facteurs sont impliqués dans l'apparition de ce trouble qu'on peut les diviser en 3 grandes parties : environnementales, génétiques et structurales (**Fig.3**).

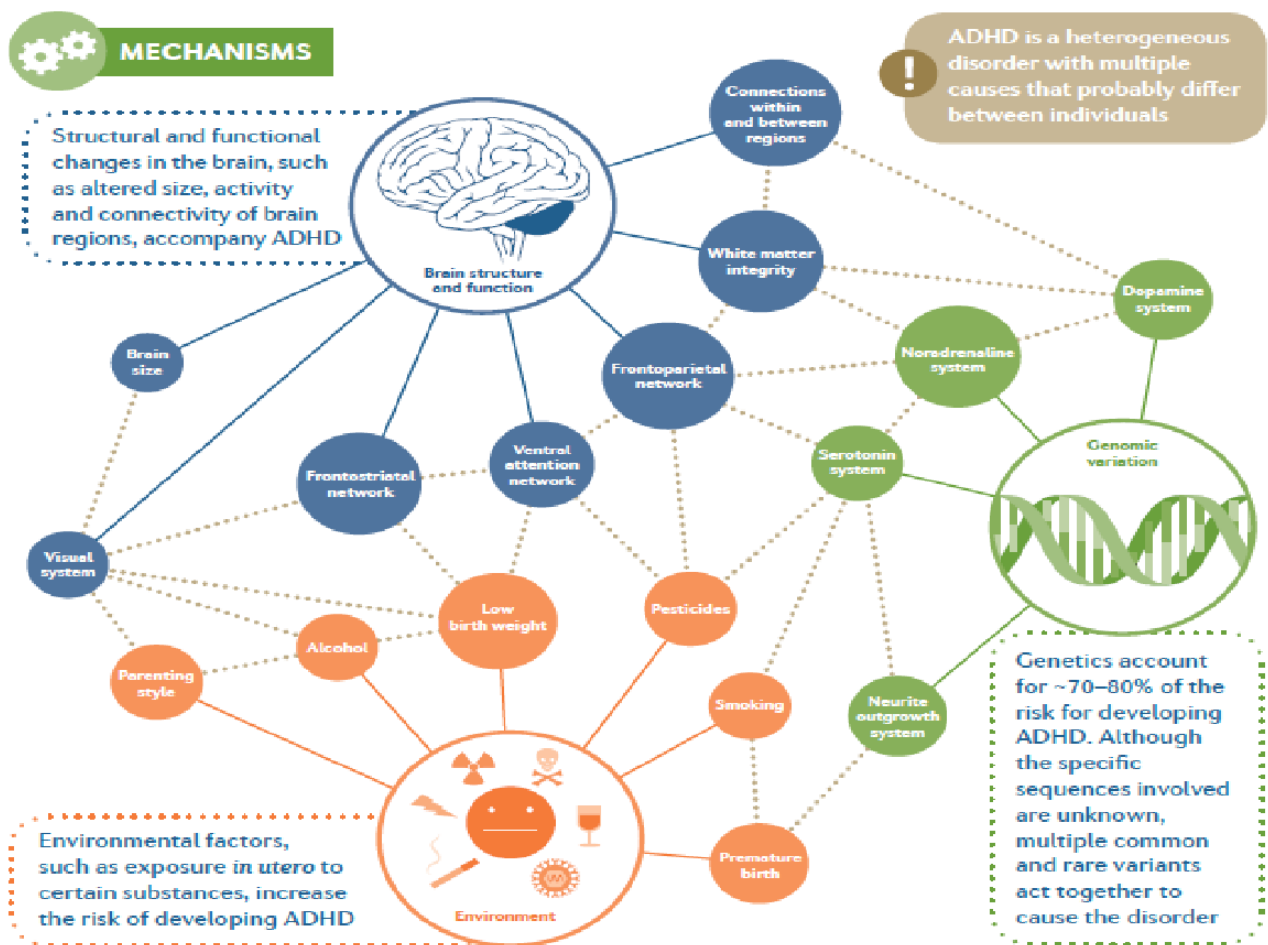


Figure 3. Etiologie de l'ADHD (Faraone *et al.*, 2015).

a. Facteurs environnementaux

Il est probable que l'exposition au tabac, drogues et alcool pendant la grossesse par la mère peut causer ce désordre en provoquant des malformations (Linnet *et al.*, 2003). La surexposition au plomb la vie fœtale peut être à l'origine de l'apparition de l'ADHD (Braun *et al.*, 2006). En effet le plomb perturbe le cycle dopaminergique neuronal au niveau du striatum et du cortex frontal, en agissant au niveau des gènes en les rendant actifs ou inactifs. Le dysfonctionnement de l'activité cérébrale et du contrôle cognitif induit une hyperactivité, une instabilité et un retard mental (Nigg *et al.*, 2010). L'entourage socio-familiale peut aussi causer le développement de certains symptômes de l'ADHD (Schmahmann et Sherman, 1998 ; Sermage, 2016).

Il est à noter que l'alimentation pourrait être l'origine de l'ADHD. Des études ont démontré que l'hyperactivité chez les enfants a une relation avec la consommation des conservateurs alimentaires tels que Benzoate de Sodium, E110, E104, E122, E129, E102 et E12 (**Cann *et al*, 2007**).

Une étude réalisée par l'AAP (American Academy of Paediatrics) sur la relation entre les additifs de l'alimentation et l'ADHD indique que la suppression de ces additifs chez les sujets ADHD est équivalente à la moitié de l'effet d'un traitement par le méthylphénidate (**Cann *et al*, 2007**).

Les oméga-3 et oméga-6 sont deux acides gras essentiels, apportés à l'organisme uniquement par l'alimentation et ils jouent un rôle non négligeable au niveau de la structure et du fonctionnement cérébral. Les patients ADHD ont de faibles concentrations plasmatiques en oméga-3 (**Bloch et Qawasm, 2011**).

Une carence en fer pourrait se rajouter aux symptômes de l'ADHD. Une étude réalisée chez des sujets atteints d'ADHD, âgés entre 4 et 15 ans a révélé que 84% des sujets présente un taux de ferritine inférieur à 30 ng/ml par rapport à la normale qui est entre 30 et 150 ng/ml (**Konofal et Maudhuy, 2010**) car le fer est un élément essentiel à la production de la dopamine et sa déficience pourrait engendrer une diminution de dopamine dans le cerveau, ce qui contribuerait à l'ADHD (**Konofal, 2004**).

b. Facteurs génétiques

Sur le plan génétique, l'hérédité représente 80% de l'étiologie de l'ADHD (**Biederman *et al.*, 2002**) (**Fig.4**). Des études menées sur les familles ont montré que la prédisposition de l'un des parents à ce trouble présente 57% de risque qu'un de ces enfants le développe également (**Biederman *et al.*, 1995**).

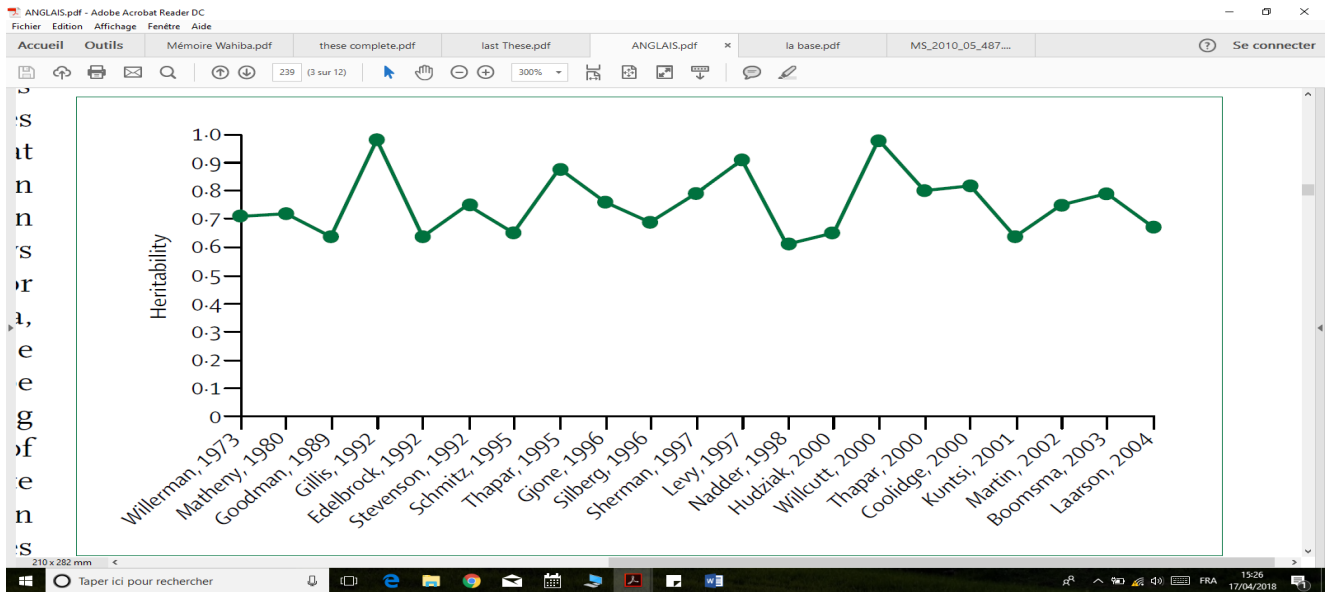


Figure 4. L'évolution de l'hérédité de l'ADHD au cours les années (Biederman et Faraone, 2005).

Les études sur les jumeaux identiques (monozygotes) démontrent que si un des jumeaux présente un ADHD, il y a 80% que l'autre en présente aussi et surtout, par le même sous-type d'ADHD (Barkley, 1998).

Les membres de la famille d'un sujet souffrant de l'ADHD (les parents, les frères et sœurs et les enfants) présentent cinq fois plus de risque de développer également ce déficit par rapport à la population générale (Millichap, 2008).

Sur le plan moléculaire, la déficience en dopamine chez les sujets ADHD a attiré l'attention des généticiens pour se concentrer sur les gènes responsables de la transmission des gènes dopaminergiques et noradrénergiques (Spencer *et al.*, 2000).

Des études ont montré qu'il y a une relation entre l'ADHD et le changement des récepteurs de dopamine DRD2 (Muhleman *et al.*, 1991), DRD4 (Lahoste *et al.*, 1996) et DRD5 (Daly *et al.*, 1999) et aussi le changement des récepteurs de noradrénaline $\alpha 2A$ (Comings, 1999a) et $\alpha 2C$ (Comings, 1999b), ainsi que le transporteur de dopamine (DAT1) (Cook, 1995), en plus d'une relation avec la variation des transporteurs de sérotonine (SHTT) (Gizer *et al.*, 2009). Ainsi la cause génétique principale de l'ADHD est la mutation de ces gènes (Winsberg et Comings, 1999), le changement de récepteur DRD4 est due à une variation dans l'exon III de l'allèle 7-repeat et le changement de récepteur DRD5 est causé par la duplication d'une séquence proche du site de transcription de ce récepteur (Hawi *et al.*, 2003).

En ce qui concerne le transporteur de la dopamine, des études ont constatés que chez les sujets adultes présentent une faible quantité de protéines transporteurs de dopamine (**Spencer et al., 2000**) et cela est due à une mutation dans le gène de transport de dopamine (SLC6A3). En plus, cette mutation provoque la variation des transporteurs de sérotonine (**Vles et al., 2003**).

c. Facteurs Anatomiques

L'ADHD peut être le résultat d'anomalie neuroanatomiques (**Bush, 1999**), des anomalies endocriniennes (**Katharina, 2018**) et aussi des anomalies au niveau de la vascularisation nerveuse (**Ragué, 2014**).

Le NIMH (**National Institute of Mental Health**) a déclaré que les sujets atteints de ce trouble ont un cerveau plus petit (3 – 4%) (**Castellanos et al., 2002**) et asymétrique par rapport au sujets saints (**Schmahmann et Sherman, 1998**).

De nombreuses études d'**Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)** ont rapporté que l'ADHD est lié au rétrécissement du volume de l'hémisphère droit du cerveau qui joue un rôle majeur dans la prise de décision, l'attention sélective et le contrôle inhibiteur. En plus, des diminutions du volume du cervelet, du cortex préfrontal et des ganglions de la base (perte ou inversion de l'asymétrie des noyaux caudés) ont été mises en évidence dans de nombreuses études (**Valera et al., 2007**). Ces altérations cérébrales chez les sujets ADHD ne sont pas dans tous l'encéphale, mais limitées à des régions en rapport avec l'attention, le contrôle exécutif et les performances linguistiques (**Sowell et al., 2003**).

En ce qui concerne les anomalies endocriniennes, les études ont révélés que la dopamine est faiblement sécrétée chez ces patients et cela due au rétrécissement des zones responsables de sécrétion de ce neurotransmetteur (cortex préfrontal, globus pallidus et caudate nucleus) (**Ragué, 2014**). Et aussi que chez les sujets qui ont une dominance de l'hyperactivité et impulsivité ont des taux anormaux des hormones thyroïdienne (T3, T4, TSH) (**Katharina, 2018**), et ces derniers ont aussi des anomalies dans le système sérotoninergique causé par la sécrétion faible de dopamine, car ce dernier est considéré comme le neurotransmetteur activateur de sécrétion de sérotonine (**Oades, 2007**).

Au niveau de vascularisation cérébrale, les personnes souffrant de l'ADHD ont une faible vascularisation dans la zone impliquée dans la régulation du comportement moteur, à savoir le putamen. Cette vascularisation devient plus en plus faible avec la sévérité de l'ADHD **(Ragué, 2014)**.

5. Physiopathologie

Des études ont été faites ont déclaré que les enfants ADHD ont des altérations cérébrales particulièrement du côté de l'hémisphère droit et plus spécialement dans les régions en rapport avec l'attention, motricité, mémoire et flexibilité cognitive **(Barkley, 2007)**.

La faiblesse de ces fonctions exécutives est due aux dysfonctionnements des réseaux neuronaux qui sont le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur, le cervelet, l'hippocampe, le putamen et le corps calleux **(Bush et al., 1999 ; Castellanos et al., 1996 ; Seidman et al., 2005)**.

Le dysfonctionnement du cortex préfrontal aboutit à des déficits neuropsychologiques qui se subdivisent en trois :

- Désinhibition motrice, social et cognitive (trouble dans le cortex frontal ventrolatéral)
- Troubles de l'attention divisée ou soutenus (cortex frontal cingulaire dorso-antérieur)
- Troubles dans l'autorégulation, la mémoire, la planification et la flexibilité cognitive (cortex frontal dorsolatéral) **(Sergeant, 2002)**

Le dysfonctionnement du cortex cingulaire antérieur engendre des problèmes dans les capacités d'attention, la sélection, l'inhibition des réponses et la détection d'erreurs en plus de la motivation et la prise de décision basée sur le renforcement **(Castellanos et al., 1996)**.

La variation du volume du corps calleux provoque une perturbation au niveau de l'interconnexion entre les deux hémisphères. Cela due à des différences dans le nombre ou la taille des axones reliant ces deux hémisphères **(Baumgardner, 1996)**, et le dysfonctionnement de l'hippocampe est la cause principale de la difficulté dans la mémoire.

6. Traitements

Actuellement, les traitements disponibles pour l'ADHD sont uniquement symptomatiques, et il n'existe pas un traitement totalement guérissant de ce trouble. Le but de traitement est donc de minimiser les symptômes et d'améliorer ainsi le style de vie aussi bien pour l'enfant que pour son entourage. De nombreuses approches sont utilisées pour la prise en charge, nous distinguons l'approche médicamenteuse et l'approche non médicamenteuse.

1.6 Traitement pharmacologique

□ Les psychostimulants

Les psychostimulants sont une classe de médicaments la plus communément utilisée pour le traitement de l'ADHD avec une efficacité de 75% - 90% (**Cortese et al., 2017**). On distingue, au moins, quatre molécules distinctes, à savoir l'amphétamine, la dextroamphétamine, la pemoline et le méthylphénidate. Ces médicaments sont proches par leurs structures chimiques, mais leur fonction qui est différente.

✓ Le méthylphénidate

Le Méthylphénidate (MPH) est le psychostimulant le plus efficace et le plus prescrit contre l'ADHD (**Rague, 2010**).

Le traitement par le méthylphénidate (Ritaline®, Concerta®) est prescrit aux sujets ADHD âgés de 6 ans et plus (**HAS, 2014**), cela après une évaluation rigoureuse en tenant compte de la sévérité, chronicité des symptômes et aussi de leur impact sur le fonctionnement scolaire, familial et social (**Singh et al., 2015**).

Le MPH est un sympathomimétique à action stimulante du système nerveux central, il se fixe aux transporteurs de la dopamine et la noradrénaline pour inhiber la recapture de ces derniers dans les neurones présynaptiques et augmente leur concentration dans la fente synaptique. (**Sibley, 2007 ; HAS, 2014 ; Sermage, 2016 ; Cortese et al., 2017**).

✓ L'amphétamine

Les amphétamines permettent aussi la réduction significative des symptômes et l'amélioration des performances intellectuelles par un mécanisme différent de celui de méthylphénidate, ils convertissent les transporteurs dopaminergiques et noradrénergiques en canaux ce qui permet une sortie massive de ces catécholamines vers la fente synaptique et ils stimulent aussi la libération de dopamine et de sérotonine par un mécanisme dépendant du calcium. En plus de ceci, les amphétamines empêchent la dégradation de ces monoamines en inhibant la monoamine-oxydase (MAO) (**Rague, 2014 ; Cortese *et al.*, 2017**). Tous ces mécanismes permettent d'avoir une concentration importante de dopamine et de noradrénaline au niveau de la fente synaptique.

□ Les non psychostimulants

Ces médicaments améliorent aussi les symptômes de l'ADHD, mais sont moins efficace que les psychostimulants (**Viranti, 2007**), nous différencions l'atomoxetine, la clonidine, le modafinil, la guanfancine et aussi les antidépresseurs et les antihypertenseurs centraux.

L'atomoxetine est le plus utilisé (Strattera®), est un inhibiteur des transporteurs présynaptiques des monoamines mais il est plus spécifique à la noradrénaline est cela due à sa faible affinité vis-à-vis des autres catécholamines tels que la noradrénaline et par conséquence il permet l'augmentation de la concentration de ce neurotransmetteur dans la fente synaptique (**Biederman *et al.*, 2002 ; Ouakil *et al.*, 2005**).

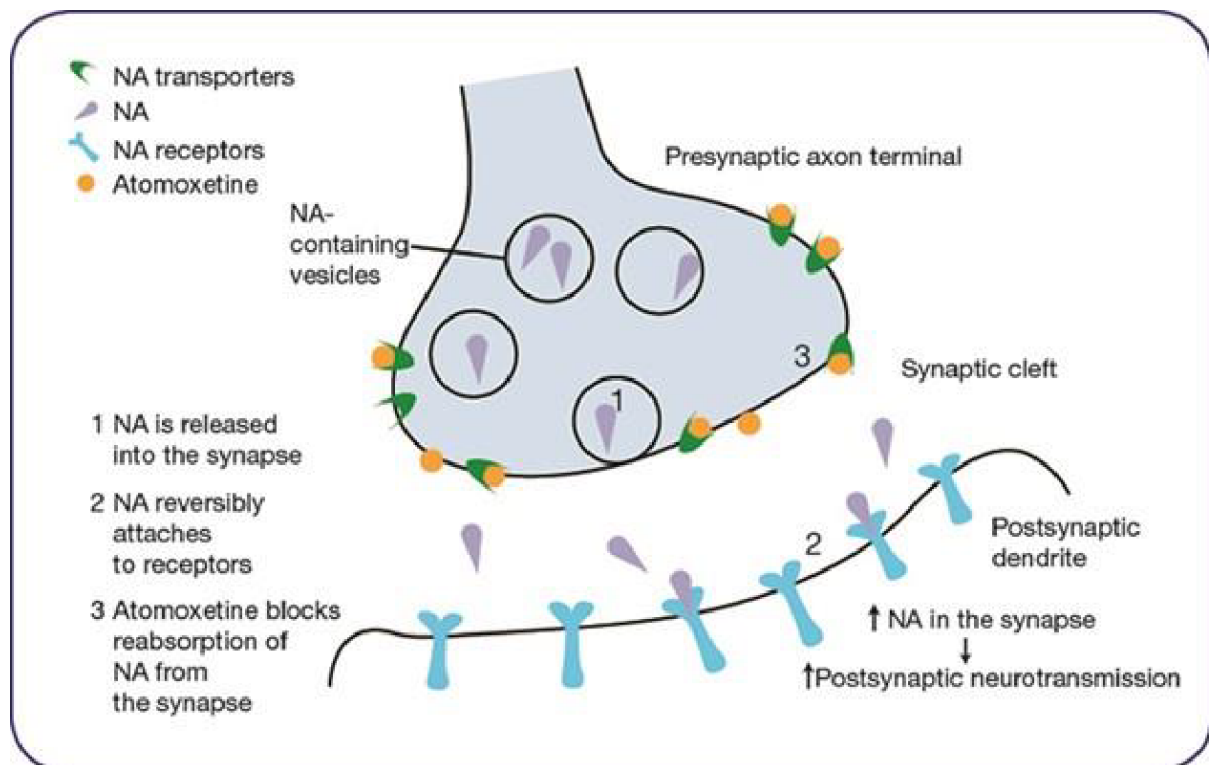


Figure 5: Mode d'action du méthylphénidate (Prince *et al.*, 2015).

En plus du traitement stimulant, on distingue une seconde classe de médicaments, celle des non-stimulants, parmi lesquels on peut citer la clonidine, la guanfacine et l'atomoxetine. Ce dernier est un inhibiteur puissant et très sélectif du transporteur présynaptique de la noradrénaline. L'atomoxetine a une affinité minimale pour les récepteurs autres que noradrénergiques et se fixe au niveau des transporteurs de la noradrénaline uniquement, engendrant ainsi l'augmentation de la concentration synaptique de ce neurotransmetteur (Ouakil *et al.*, 2005) (Fig. 6).

Figure 6: Mode d'action de l'atomoxetine (Ouakil *et al.*, 2005).

Tous ces médicaments ont des effets secondaires ou indésirables qui sont plus fréquents avec les amphétamines dans un premier ordre, et parmi les effets les plus fréquents nous trouvons l'accentuation d'irritabilité, la perte d'appétit, l'insomnie et la dysphorie, etc... (Efron *et al.*, 1997).

2.6 Non Pharmacologiques

Sans nier les bienfaits importants du traitement pharmacologique et leur place prédominante, il faut garder à l'esprit qu'il ne constitue pas un remède pour tous les symptômes de l'ADHD (Gagnon, 2006). De plus, il y a toujours une probabilité de la non-réponse ou la mauvaise tolérance vis-à-vis un traitement médicamenteux, pour cela qu'on a recours à la prise en charge non médicamenteuse qui repose sur des mesures psychologiques, éducatives et sociales (HAS, 2014).

a. Interventions Psychosociales

Parmi ces interventions, il y a les thérapies cognitivo- comportementale (TCC) qui sont destinées aux enfants ADHD dont l'impulsivité est dominante, et également à ceux qui présentent des comorbidités émotionnelles (anxiété, dépression) (**Sermage, 2016**).

L'approche comportementale est appliquée à n'importe quel âge, et est fondée sur le principe du conditionnement opérant en utilisant un certain nombre de techniques comme le système de récompense (félicitations, petits cadeaux, temps de loisir supplémentaire...) ou de punition (retrait d'éléments de récompenses...) suite à un comportement qu'on souhaite modifier, et qui peuvent soit le renforcer ou provoquer son extinction (**HAS, 2014**).

Par contre, l'approche cognitive est suggérée pour des enfants plus âgés car elle nécessite une maîtrise du langage. Il s'agit « d'apprendre à apprendre » (self-instructional training), en utilisent l'auto-apprentissage, la technique de résolution des tâches spécifiques, ou l'auto-renforcement afin d'adopter des comportements et des modes de pensées plus raisonnables (**HAS, 2014 ; Prasad et al., 2009**).

Il existe également des programmes d'entraînement aux habiletés parentales (PEHP). Ce sont des formations parentales (« parental training ») établis afin d'améliorer l'interaction parent-enfant et surveiller les comportements de l'enfant (**HAS, 2014**).

b. Interventions au niveau alimentaire

□ Supplémentation en acides gras Omega 3 : les patients ADHD ont de faibles concentrations plasmiqes en oméga-3. Les acides gras polyinsaturés jouent un rôle non négligeable au niveau de la structure et du fonctionnement cérébral. Les oméga-3 et oméga-6 sont deux acides gras essentiels, apportés à l'organisme uniquement par l'alimentation (**Bloch et Qawasmi, 2011**).

□ Suppléments en fer : une carence en fer pourrait se rajouter aux symptômes de l'ADHD. Une étude réalisée chez des sujets atteints d'ADHD, âgés entre 4 et 15 ans a révélé que 84% des sujets présente un taux de ferritine inférieur à 30 ng/ml par rapport à la normale qui est entre 30 et 150 ng/ml (**Konofal et Maudhuy, 2010**).

Références Bibliographiques

Brasser-Harknett A., Butler N. (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder: An overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and life course outcomes for men and women. *Clinical Psychology Review*, 27, 2007, 188-210.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th edition. (2013). American Psychiatric Association. Washington, Dc: American Psychiatric Association.

Biederman J. (1998). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Life-Span Perspective. *J Clin Psychiatry*. 59, 7, 4-16.

Purper-Ouakil D., Lepagnol-Bestel A.M., Grosbellet E., Gorwood P., Simonneau M. (2010). Neurobiologie du trouble déficit de l'attention /hyperactivité. *Medecine/sciences*, 25, 5, 487-496.

Gétin C. HyperSupers TDAH [en ligne]. France, 2006.2015. Disponible à l'adresse : <https://www.tdah-france.fr/-L-Histoire-du-TDAH-.html> [consulté le 4.3.2018].

Michel G., Salla J., Grondin O., Teymoori A., Salamon R., Galera C. (2017). Attention Deficit Disorder Hyperactivity (ADHD) And Risky Behavior in Child and Adolescent: Example of Unintentional Accidents and Injuries. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. 65, 429-435.

Polanczyk G.V., Willcutt E.G., Salum G.A., Kieling C., Rohde L.A. (2014). ADHD Prevalence Estimates Across Three Decades: An Updated Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *International Journal of Epidemiology*. 434-442.

Taylor E., Döpfner M., Sergeant j., Sergeant J., Asherson P. ; Banasczewski T., Buitelaar J., Coghill D., Danckaerts M., Rothenberger A., Sonuga-Barke E., Steinhausen H.C., Zuddas A. (2004). European Clinical Guidelines For Hyperkinetic Disorder-First Upgrade. *European child & Adolescent Psychiatry*, 13.

Ragué L. (2014). Trouble Déficitaire De L'attention Avec Hyperactivité : Etat Actuel Des Connaissances Et Projet De Développement D'un Agoniste 5-HT1A. Thèse d'état, Faculté De Pharmacie De Grenoble. 132pp.

Polanczyk G.V., De Limas M.S., Horta B.L., Biederman J., Rohde L.A. The worldwide prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. (2007) Am J Psychiatry. 164, 6, 942-948

Gagnon N. (2006). La Thérapie assistée par l'animal : une aide alternative pour les enfants souffrant d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité. Thèse d'état, Faculté des Sciences Sociales, Université Laval, Québec, 72pp.

Hasting J.E., Barkley R.A. (1978). A Review Of Psychophysiological Research With Hyperkinetic Children. Journal of Abnormal Child Psychology. 6, 4, 413-447.

Porteret R., Bouchez J., Baylé F.J., Varescon I. (2016). ADHD and impulsiveness: Prevalence of impulse control disorders and other comorbidities, in 81 adults with attention deficit/hyperactivity disorder (ADH/D). L'Encéphale. 42, 130–137

Massi L., Gignac M. (2017). TDAH et comorbidités en pédopsychiatrie. Pathologies psychiatriques, affections médicales, troubles de l'apprentissage et de la coordination. Annales Médico-Psychologiques, 175,5, 422-429. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/search?authors=gignac&volume=175&show=25&sortBy=relevance> [consulté le 10.4.2018].

Spencer T.J. (2006). ADHD and comorbidity in childhood. J Clin Psychiatry, 67 (8): 27–31.

Mayes S.D., Cahloun S.L., Crowell E.W. (2000). Learning disabilities and ADHD: overlapping spectrum disorders. J Learn Disabil. 33, 5, 417–424.

Busch B., Biederman J., Cohen L.G., Sayer J.M., Monuteaux M.C., Mick E., Zallen B., Faraone S.V. (2002). Correlates of ADHD among children in pediatric and psychiatric clinics. Psychiatr Serv. 53, 9, 1103–1111.

Sirois M., Sirois K., Proulx S.P., Lemelin S. (2013). Évaluation du TDAH au cabinet mode d'emploi pour s'en sortir. Le Médecin du Québec. 48, 8,37–60.

Barkley R.A., Fischer M., Smallish L., Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry*. 45, 2, 24–36.

Freeman R.D. (2007). Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 16, 1/15-1/23. Disponible à l'adresse : https://www.researchgate.net/publication/225358717_Tic_disorders_and_ADHD_Answers_from_a_world-wide_clinical_dataset_on_Tourette_syndrome [consulté le 4.4.2018].

Laporte P. (2005). HyperSupers TDAH [en ligne]. France, 2005. 2016. Disponible à l'adresse : https://www.tdah-france.fr/Pierre-Laporte_.html [consulté le 4.4.2018].

Consoli A., Cohen D. (2013). Symptomatologie d'allure maniaque chez l'enfant : problèmes diagnostiques et controverse actuelle. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. 61, 154–9.

Wilens T.E., Biederman J., Spencer T.J. (2002). Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med*. 53, 113-131.

Cortese S. HyperSupers TDAH [en ligne]. France, 2005. 2016. Disponible à l'adresse : https://www.tdah-france.fr/Samuele-Cortese_.html [consulté le 6.4.2018].

Sermage P. (2016). Etude de la mise en place d'un programme d'entraînement aux habiletés parentales dans le cadre du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Limites à l'implantation et adaptation proposées par les professionnels formés. Thèse d'état, Faculté De Médecine, Université Paul Sabatier, 181pp.

Debrabant R., Alexandre J.M., Guinard M. (2014). Conduite à tenir en médecine de premier recours, devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité HAS / Service Bonnes pratiques professionnelles / version Collège [en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah_argumentaire.pdf [Consulté le 8.4.2018].

Prasad S., Arellano J., Steer C., Libretto S.E. (2009). Assessing the value of atomoxetine in treating children and adolescents with ADHD in the UK. *Int J Clin Pract*. 63,7, 1031–1040.

Bloch M.H., Qawasmi A. (2011). Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 50, 10, 991–1000.

Konofal E., Maudhuy K. HyperSupers TDAH [en ligne]. France, 2010,2016. Disponible à l'adresse : <https://www.tdah-france.fr/Carence-en-fer-dans-le-TDAH.html> [consulté le 28.3.2018].

Chekira A. (2015). Elaboration d'un programme psychoéducatif dans le trouble déficit de l'attention/hyperactivité adapté au contexte marocain. Thèse d'état, Faculté De Médecine et de pharmacie Fès, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 175pp. Disponible à l'adresse : http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/160-15.pdf [consulté le 10.4.2018].

Lecendreux M. (2011). TDAH, classification actuelle, problèmes et enjeux. *L'Information psychiatrique*. 87, 379-82.

Valérie V. (2014). Expression phénotypique du TDAH en fonction de l'âge. *Annales médico-psychologiques*. 172, 4, 287-292.

Linnet K.M., Dalsgaard S., Obel C. (2003). Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. 160, 6, 1028-1040.

Braun J.M., Kahn R.S., Froehlich T., Auinger P., Lanphear B.P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention-deficit/hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ. Health Perspect*. 114, 12, 1904-1909.

Schmahmann J.D., Sherman J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 121, 4, 561-579.

Mccann D., Barrett A., Cooper A. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 370, 9598, 1560-1567.

Biederman J., Faraone S.V. (2002). Current concepts on the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disorder*, 6, 7-160.

Barkley R.A. (1998). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Sci Am*. 279, 3, 66-7.

Millichap J.C. (2008). Etiologic Classification Of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 121, 2, 358-365.

Winsberg B.G., Comings D.E. (1999). Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 38, 12, 1474-1477.

Waldman I.D., Rowe D.C., Abramowitz A. (1998). Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet*, 63, 6, 1767-1776.

Hawi Z., Lowe N., Kirley A. (2003). Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Mol Psychiatry*, 8, 299–308.

Spencer T., Biederman J., Wilens T. (2000). Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*, 9, 77–97.

Sowell E.R., Thompson P.M., Welcome S.E., Henkenius A.L., Toga A.W. et Peterson B.S. (2003). Cortical Abnormalities In Children And Adolescents With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Lancet*, 362, 1699–1707.

Vles J.S., Feron F.J., Hendriksen J.G., Jolles J., van Kroonenburgh M.J., Weber W.E. (2003). Methylphenidate down-regulates the dopamine receptor and transporter system in children with attention deficit hyperkinetic disorder (ADHD). *Neuropediatrics*, 34, 77–80.

Schmahmann J.D., Sherman J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121, 4, 561-579.

CASTELLANOS FX., LEE PP., SHARP W. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit / hyperactivity disorder. *JAMA*, 288, 14, 1740-1748.

Oades R.D. (2007). Role of the serotonin system in ADHD: treatment implications. *Expert Rev Neurother*, 7, 10, 1357-1374.

Faraone Sv., Asherson P., Banaschewsk T., Biederman J., Buitelaar Jk., Quiroga Jar., Augusto Rohde L., Sonuga-Barke Ejs, Tannock R. et Franke B. (2015). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Nature*. 1.

Nigg J., Nikolas M., Kottner M., Cavanagh K., et Friderici K. (2010). Confirmation And Extension Of Association Of Blood Lead With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (Adhd) And Adhd Symptom Domains At Population-Typical Exposure Levels. *Journal Of Child Psychology And Psychiatry, And Allied Disciplines*, 51, 58-65.

Valera E.M., Faraone S.V., Murray K.E., Seidman L.J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 15, 61, 12, 1361-1369.

Spencer T., Biederman J., Wilens T., Harding M., Odonnell D., Griffin S. (1996). Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35, 4, 409-432.

Moriyama T.S., Cho AJM., Verin R.E., Fuentes J., Polanczyk G.W. (2012). Attention deficit hyperactivity disorder. In: *Child and Adolescent Mental Health*. Rey JM (ed),

IACAPAP of Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.

Singh A., Yeh C.j., Verma N., et Das A.k. (2015). Overview Of Attention Deficit Hyperactivity Disorder In Young Children. *Health Psychol Res.* 30, 3, 2, 2115.

Sibley D.R., Hanin I., Kuhar M., Skolnick P. (2007). Handbook of contemporary neuropharmacology. Hoboken NJ: Wiley-Interscience. 3040.

VIRANI A. (2007). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. In : GRAY J. Therapeutic Choices 5th Edition. Ottawa : Canadian Pharmacists Association. 27-42.

BIEDERMAN J., HEILIGENSTEIN JH., FARIES DE. (2002). Efficacy of Atomoxetine Versus Placebo in School-Age Girls With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 110, 6, 75.

Ouakil P., Fournieret P., Wohl M. et Rénéric J.P. (2005). L'atomoxétine : Un Nouveau Traitement Du Trouble Déficitaire De L'attention/Hyperactivité De L'enfant Et De L'adolescent. *L'encéphale.* 31, 3, 337-348.

Cortese S. D'acunto G., Konofal E., Masi G. et Vitiello B. (2017). New Formulations Of Methylphenidate For The Treatment Of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : Pharmacokinetics, Efficacy And Tolerability. *Cns Drugs.* 31, 2, 149-160.

EFRON D., JARMAN F., BARKER M. (1997). Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder : A double-blind, crossover trial. *Pediatrics,* 100, 2, 662-666.

Barkley RA. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder : a handbook for diagnosis and treatment. New York, NY, US : Guilford Press.

Bush G, Frazier JA, Rauch SL, et al. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting Stroop. *Biol Psychiatry,* 45, 12, 1542-52.

Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, et al. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry,* 53, 7, 607-16.

Seidman L.J., Valera E.V., Makris N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry,* 57, 11, 1263-72.

Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J. (2002). How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? Special neurobehavioural mechanisms in ADHD. *Behav Brain Res,* 130, 2, 3-28.

Baumgardner TL, Singer HS, Denckla MB, et al. (1996). Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology*, 47, 2, 477-82.

Leroux M. (2014). Le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité : vers une meilleure prise en charge en Europe et plus particulièrement en France. Thèse d'état, Université de Bordeaux, U.F.R. des sciences pharmaceutiques, 179pp.

Hermann B.P., Jones J. E., Sheth R., Koehn M., Becker T., Fine J., Allen C.A., Seidenberg M. (2008). Growing up with epilepsy: A two-year investigation of cognitive development in children with new onset epilepsy. *Epilepsia*, 49, 11, 1847–1858.

Acquavia E., Stordeur C. (2014). Comorbidité TDAH et TSA. *Ann Med Psychol*, 172, 302–308.

Yates W.R., Lund B.C., Johnson C., Mitchell J., McKee P. (2009). Attention-deficit hyperactivity symptoms and disorder in eating disorder inpatients. *Int. J. Eat. Disord.*, 42, 4, 375–378.

Main M. (1996). Introduction to the special section on attachment and psychopathology: overview of the field of attachment. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 64, 237–243.

Morse A.M., Garner D.R. (2018). Traumatic Brain Injury, Sleep Disorders, and Psychiatric Disorders: An Underrecognized Relationship. *Medical sciences*, 6, 15.

Comings D.E., Comings B., Muhleman D., Dietz G. (1991). The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *J Am Med Assn*, 266, 1793–1800.

Lahoste G.J., Swanson J.M., Wigal S.B. (1996). Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 1, 121–124.

Daly G., Hawi Z., Fitzgerald M., Gill M. (1999). Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol. Psychiatry*, 4, 192–196.

Comings D.E., Gade-Andavolu R., Gonzalez N., Blake H., Wu S., MacMurray J.P. (1999). Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2C, DBH) on

attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. *Clin Genet*, 55, 160–172.

Comings D.E. (1999). Association of the angrogen receptor gene (AR) with ADHD and conduct disorder. *Neuroreport*, 10, 1589–1592.

Cook E.H., Stein M.A., Krasowski M.D. (1995). Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 56, 993–998.

Katharina R., Eckard H., Thomas L., Martin H., Tanja L., Borge S., Mirjam F., Karl Heinz J., Thomas R. (2018). Thyroid Hormone Status in Overweight Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Hormone Research in Paediatrics*, 13, 5, 137-219.

Richardson A.J., Montgomery P. (2005). The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatric*, 115, 5, 1360-1366.

Millichap J.C. (2008). Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 121, 2, 358-365.

Biederman J., Faraone S.V. (2005). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Seminar*, 366, 48-237.

Konofal E., Lecendreux M., Arnulf I., Mouren M.C. (2004). Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatric Adolescent Med*, 158, 12, 1113-1115.