




ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

*neuropsychiatrie
de l'enfance
et de l'adolescence*

Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 58 (2010) 273–281

Mise au point

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : données récentes des neurosciences et de l'expérience nord-américaine

Neurobiology and treatment of attention deficit hyperactivity disorder: A review of the recent data

F. Gonon^{a,*}, J.-M. Guilé^b, D. Cohen^b

^a CNRS UMR 5227, université de Bordeaux, 146, rue Léo Saignat 33076 Bordeaux, France

^b CNRS UMR 8189, service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent., groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, université Pierre-et-Marie Curie, 75013 Paris, France

Résumé

En Amérique du Nord, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) représente le trouble psychique le plus fréquent chez l'enfant avec une prévalence de 7 à 9 %. La prescription de psychostimulants y touche des populations importantes depuis trois décennies. Cet article fait le point sur les hypothèses neurobiologiques concernant l'étiologie du TDAH et sur l'expérience américaine en matière de psychostimulants. La littérature récente montre que les hypothèses classiques d'un déficit de dopamine ou de noradrénaline ne sont pas solidement établies. En l'absence de théorie neurobiologique solide, l'origine biologique du TDAH est souvent justifiée par sa forte héritabilité. Nous rappelons ici qu'« héritable » ne veut pas dire « génétique » et que de nombreux facteurs environnementaux prédisposent au TDAH. Les études récentes confirment que les psychostimulants sont relativement bien tolérés et soulagent rapidement les symptômes cardinaux du TDAH chez la plupart des enfants. Cependant, les enfants souffrant du TDAH présentent à long terme un risque accru de toxicomanie, délinquance et échec scolaire. Les études nord-américaines récentes montrent que le traitement par les psychostimulants n'a aucun effet, en positif comme en négatif, vis-à-vis de ces risques. En revanche, les interventions psychosociales en direction des enfants et de leurs parents diminuent efficacement ces risques ainsi que les troubles souvent associés au TDAH (anxiété, dépression, troubles externalisés). Ces interventions sont maintenant recommandées comme le traitement de première intention du TDAH. Cette remise en question des dogmes en matière de TDAH devrait inciter à valoriser l'expérience française en matière de pédopsychiatrie clinique et de psychopathologie.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité ; TDAH ; Dopamine ; Héritabilité ; Méthylphénidate ; Psychostimulants

Abstract

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is considered to be the most common neuropsychiatric disorder of childhood in USA with a prevalence rate of approximately 7–9 %. Psychostimulants are widely prescribed to ADHD children since three decades in USA. Here, we review neurobiological hypotheses about ADHD aetiology and about the North American experience regarding psychostimulant medication. Recent data show that the classical hypotheses positing that ADHD is caused by an underlying dopamine and/or noradrenaline deficit are weak. Although we have no better theory that might receive a general consensus, the high heritability of ADHD is often put forward to support its biological aetiology. However, “heritable” does not mean “genetic” and numerous environmental factors contribute to ADHD aetiology. Recent studies confirm that psychostimulants are safe, well tolerated and efficient regarding the core symptoms of ADHD as ascertained by proper diagnostic procedures. However, children with ADHD are at risk of later development of antisocial behavior, substance abuse and significant academic underachievement. Recent studies show that psychostimulant medication does not affect these long-term risks. In contrast, psychosocial interventions directed towards ADHD children and their parents significantly decrease these risks as well as other comorbid disorders often associated with ADHD (anxiety, depression, conduct disorder). Thus, psychosocial treatments now represent the first-line intervention for ADHD. Therefore, dogmas regarding ADHD are now questioned and this re-examining should lead to look more favorably on the French clinical experience about pediatric psychiatry and psychopathology.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder; ADHD; Dopamine; Heritability; Methylphenidate; Psychostimulants

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.gonon@u-bordeaux2.fr (F. Gonon).

1. Introduction

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est considéré comme le trouble psychique le plus fréquent chez l'enfant avec une prévalence variant selon les auteurs de 2 à 26 %. L'ordre de grandeur le plus souvent retenu par les auteurs nord-américains est de 7–9 % [1]. Aux États-Unis, la prise en considération du TDAH a entraîné une explosion de la prescription de psychostimulants dans le courant des années 1990 si bien que dans les études récentes en population générale le pourcentage d'enfants américains recevant des psychostimulants atteint les 12 % [1]. Cette large prescription est facilitée aux États-Unis par le fait que les médecins généralistes y sont autorisés à poser le diagnostic de TDAH et à réaliser la prescription initiale de psychostimulants. La situation française est très différente puisque les médecins généralistes n'ont pas cette autorisation et que le pourcentage d'enfants traités par le méthylphénidate (Ritaline®), seul psychostimulant autorisé, est en moyenne inférieur à 1 %.

S'appuyant sur l'expérience nord-américaine concernant l'usage des psychostimulants, le présent article propose quelques réflexions concernant les limites du traitement médicamenteux du TDAH. Dans une première partie, il fait également le point sur les données récentes concernant la neurobiologie du TDAH car les hypothèses scientifiques concernant l'étiologie du TDAH influencent les représentations sociales et les choix médicaux [2,3]. Notre objectif est de montrer que les conclusions issues de la littérature anglo-saxonne ont considérablement évolué ces dernières années. En effet, les hypothèses concernant l'étiologie et le traitement médicamenteux du TDAH, qui sont souvent présentées abusivement dans la littérature grand public comme des faits établis, sont actuellement remises en question.

Notre revue de la littérature internationale se réfère à la définition du TDAH selon le DSM-IV et, par souci de clarté, reste centrée sur ce trouble. Il est important de noter d'emblée que cela est bien loin de correspondre à la réalité clinique [4,5]. D'une part, la définition DSM-IV recouvre des entités hétérogènes et plusieurs auteurs suggèrent de différencier les tableaux cliniques dans lesquels le bilan neuropsychologique attentionnel est positif [6]. D'autre part, le TDAH est très souvent associé à d'autres troubles. Lorsque le versant hyperactivité/impulsivité domine, le TDAH est fréquemment associé au trouble des conduites et au trouble oppositionnel avec provocation. En revanche, l'anxiété et la dépression sont souvent associées au TDAH lorsque l'inattention est prépondérante [5].

Enfin, notre article ne vise nullement à remettre en cause les qualités intrinsèques du méthylphénidate en tant que médicament du TDAH. Il est indiscutable que cette molécule soulage rapidement les symptômes cardinaux du TDAH chez la plupart des enfants et en tout premier lieu le déficit d'attention [7]. Cette augmentation de l'attention est l'effet principalement recherché lors des usages non médicaux du méthylphénidate. En effet, si 5 à 35 % (selon les études) des étudiants américains reconnaissent y avoir recours pour augmenter leur productivité universitaire, l'usage « récréatif » du méthylphénidate semble beaucoup plus rare et ne conduit pas à une véritable toxicomanie avec augmentation des doses et perte de contrôle [8,9]. En effet, bien que le

méthylphénidate fasse partie de la famille des psychostimulants, son pouvoir addictif est plus faible que celui de la cocaïne ou de l'amphétamine [8,10]. L'usage non médical, et pour l'instant illégal, du méthylphénidate comme facilitateur de l'attention fait actuellement l'objet de vifs débats éthiques [11] qui dépassent le cadre de cet article.

2. Principales hypothèses étiopathogéniques du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

2.1. L'hypothèse dopaminergique

Il est indiscutable que les psychostimulants (amphétamine, méthylphénidate) soulagent les symptômes de la plupart des enfants souffrant du TDAH et tout particulièrement le déficit d'attention. Par ailleurs, il est également certain que ces deux psychostimulants inhibent la recapture neuronale de la dopamine. Ils augmentent ainsi le taux extracellulaire de dopamine et favorisent donc la neurotransmission mettant en jeu la dopamine. Ces deux faits représentent depuis 40 ans le principal argument mis en avant pour justifier l'hypothèse d'un déficit de dopamine à l'origine du TDAH. Bien que cette hypothèse soit encore défendue par de nombreux auteurs [12,13], la faiblesse de l'argument ci-dessus avait été dénoncée dès 1978 : les psychostimulants augmentent l'attention chez les enfants souffrant du TDAH, mais aussi chez les enfants sains [14], les étudiants et les adultes bien portants [8,9]. Une revue détaillée de tous les arguments mis en avant pour défendre l'hypothèse dopaminergique aboutit à la conclusion que cette hypothèse n'est pas valide [15]. Les principaux arguments sont résumés et commentés dans le [Tableau 1](#).

Adopter l'hypothèse dopaminergique du TDAH revient à faire un parallèle entre le TDAH et la maladie de Parkinson où un déficit de dopamine a été largement démontré. C'est ce que des auteurs prestigieux n'hésitent pas à faire (*Hypofunctional dopamine states underlie Parkinson's disease and attention deficit hyperactivity disorder*) [12]. Pourtant les deux pathologies sont complètement différentes. Premièrement, la maladie de Parkinson peut être objectivée chez un patient dès les premiers symptômes par imagerie cérébrale mettant en évidence une diminution importante du nombre de transporteurs de la dopamine dans le noyau caudé. Le même type de mesure chez des populations de patients souffrant du TDAH a abouti à des résultats contradictoires suivant les études et les plus récentes concluent à une absence de changement [16]. Deuxièmement, le comportement moteur des patients est complètement différent. Troisièmement, la lévo-dopa est le médicament de référence pour traiter la maladie de Parkinson, mais elle est complètement inefficace dans le TDAH [17]. À l'inverse, les psychostimulants ne sont pas efficaces dans la maladie de Parkinson. Ces évidentes différences entre maladie de Parkinson et TDAH mettent également en question l'hypothèse d'un déficit de dopamine à l'origine du TDAH.

2.2. L'hypothèse noradrénergique

Selon les études pharmacologiques, les effets bénéfiques des psychostimulants sur le déficit d'attention seraient probablement

Tableau 1

Résumé et discussion des principaux arguments mis en avant en faveur de l'hypothèse d'un déficit de dopamine à l'origine du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ([15], pour une discussion détaillée).

	Arguments les plus souvent cités	Faits en désaccord avec ces arguments
Pharmacologie	L'efficacité du traitement par les psychostimulants suggère qu'un déficit de dopamine est à l'origine du TDAH Les psychostimulants produisent leurs effets thérapeutiques en inhibant la recapture de la dopamine	Les psychostimulants augmentent l'attention chez les patients souffrant du TDAH, mais aussi chez les sujets sains Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la noradrénaline sont aussi efficaces que les psychostimulants vis-à-vis du TDAH
Génétique	L'association entre le TDAH et un polymorphisme du gène codant pour le récepteur dopaminergique D4 est significative. D'autres gènes du système dopaminergique sont aussi impliqués	L'observation la plus robuste en ce qui concerne les gènes d'intérêt impliqués dans le TDAH est son association avec un polymorphisme du gène codant pour le récepteur D4. L'allèle 7R de ce gène est présent chez 23 % des enfants TDAH et 17 % des enfants sains
Imagerie cérébrale	L'imagerie cérébrale fonctionnelle montre chez les patients souffrant du TDAH une activité anormale du circuit cortico-striato-thalamique, ce qui conforte l'hypothèse d'un déficit de dopamine Une étude utilisant un ligand du récepteur dopaminergique D2 révèle une dépression de l'activité de la dopamine dans le caudé des adultes souffrant du TDAH	Une méta-analyse prenant en compte 16 études par imagerie cérébrale fonctionnelle ne conforte pas les modèles simplistes qui postulent que le TDAH serait dû à un déficit d'activité dans un petit nombre de régions cérébrales Selon les auteurs eux-mêmes : « nous ne pouvons pas exclure la possibilité que l'effet moindre de la ritaline puisse être dû à une augmentation du niveau basal de dopamine chez les adultes TDAH. »
Modèles animaux	Des centaines d'études avec des modèles animaux du TDAH mettent en évidence un dysfonctionnement du système dopaminergique	Il n'y a pas de cohérence entre les études : dans certains modèles, le taux de dopamine extracellulaire est très diminué mais dans d'autres il est très augmenté

dus à leur action inhibitrice de la recapture de la noradrénaline plutôt que de la dopamine [18]. En effet, les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la noradrénaline (désipramine, atomoxétine) sont aussi efficaces que les psychostimulants vis-à-vis du TDAH. De plus la clonidine, un agoniste alpha-2 noradrénergique, possède aussi une certaine efficacité alors que ce n'est pas le cas des agonistes dopaminergiques [18]. Les neurones noradrénergiques du locus coeruleus innervent de larges régions corticales et jouent un rôle activateur important du niveau d'attention. L'innervation du cortex par les terminaisons dopaminergiques est restreinte à quelques régions corticales et elle est partout moins dense que l'innervation noradrénergique [19]. Enfin, le niveau extracellulaire de dopamine est principalement régulé dans le cortex par le transporteur de la noradrénaline [20]. Toutes ces données suggèrent que les psychostimulants améliorent l'attention en augmentant la transmission noradrénergique corticale [18].

On ne peut pas en conclure pour autant qu'un déficit noradrénergique soit à l'origine du TDAH. En effet, les psychostimulants augmentent aussi l'attention chez les sujets sains. De plus, les études en imagerie cérébrale fonctionnelle comparant des sujets sains à des patients souffrant du TDAH ont mis en évidence des différences dans les deux sens (hypo- et hyperactivité) dans de nombreuses structures corticales et sous-corticales. Ces différences sont d'amplitude modérée : elles ne sont statistiquement significatives qu'en comparant des populations de sujets. Elles sont également très complexes et la conclusion principale tirée par une méta-analyse récente est que ces différences ne sont pas compatibles avec l'hypothèse d'un modèle simple posant que le TDAH résulterait d'un déficit d'activité restreint à quelques régions cérébrales isolées [21].

2.3. Génétique du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Des centaines d'études ont tenté de mettre en évidence des anomalies génétiques associées au TDAH [22]. Aujourd'hui, les études génomiques les plus récentes permettent de conclure de manière certaine : il n'y a pas de gène impliqué de manière majeure dans l'étiologie du TDAH [23]. Cela n'a rien de surprenant car quel que soit le trouble psychiatrique, y compris l'autisme et la schizophrénie, de nombreux gènes semblent impliqués mais chaque gène ne confère qu'un risque mineur [24]. En ce qui concerne le TDAH, les études convergent maintenant pour dire que le gène le plus fortement associé est celui qui code pour le récepteur dopaminergique D4 [25]. Cependant, pour bien apprécier la signification de cette association, il est important d'avoir en tête les données brutes. Ce gène présente un polymorphisme et l'allèle 7-R est plus fréquent chez les enfants souffrant du TDAH (23 %) que chez les enfants sains (17 %) [26]. On voit donc bien que ce polymorphisme n'explique pas à lui seul le TDAH.

2.4. L'hypothèse développementale

Bien que l'hypothèse développementale du TDAH soit déjà ancienne, elle a été relativement peu testée car elle requiert des études longitudinales où les mêmes sujets sont examinés à plusieurs années d'intervalle. Une étude en imagerie cérébrale structurale a donné récemment des résultats intéressants [27]. L'épaisseur de la matière grise corticale évolue au cours de l'enfance et de l'adolescence : suivant les structures corticales, elle atteint son maximum entre sept et 13 ans puis diminue

ensuite jusqu'à l'âge adulte et cette évolution est plus précoce de un à deux ans chez les filles que chez les garçons [28]. L'équipe de Judith Rapoport a montré que ce développement cortical était retardé d'environ trois ans chez les enfants souffrant du TDAH. Cependant, ces auteurs soulignent que, contrairement à l'autisme, le développement cortical des enfants souffrant du TDAH suit, certes avec retard, les étapes d'un développement normal [27]. Ce retard de développement cortical chez les enfants souffrant du TDAH est à mettre en regard du fait que le TDAH est trois fois plus fréquent chez les garçons [1] et que ce développement est plus précoce chez les filles.

L'hypothèse développementale ne se résume pas à ces observations anatomiques. Le cerveau de l'enfant est un organe en plein développement et le TDAH ne peut être compris que dans cette perspective. De nombreux facteurs environnementaux peuvent perturber le développement des fonctions cérébrales, particulièrement aux âges critiques de la petite enfance et de l'adolescence. De plus, ces facteurs peuvent moduler le TDAH et ses comorbidités ([4,5], pour une discussion approfondie).

2.5. L'héritabilité du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité prouve-t-elle son origine biologique ?

De nombreux textes récents reconnaissent que la pathophysiologie du TDAH reste obscure mais affirment que la forte héritabilité du TDAH prouve son origine biologique. Ce point mérite donc un examen attentif. Il est évident que le TDAH est plus fréquent dans certaines familles. Pour apprécier plus précisément l'héritabilité du TDAH, c'est-à-dire la part des variations génétiques dans la survenue du trouble, nous disposons actuellement d'une vingtaine d'études comparant des vrais et des faux jumeaux. La plupart constatent que la concordance de survenue du TDAH est de l'ordre de 70 à 80 % chez les vrais jumeaux alors qu'elle n'est que de 30 à 50 % chez les faux jumeaux. Cette différence est considérée comme la preuve d'une héritabilité de l'ordre de 80 % [25]. Cependant, deux études aboutissent à une héritabilité de 30 %. La première est partie de la remarque que les autres études s'étaient basées sur des informations données par les parents en ce qui concerne la concordance entre leurs jumeaux et a fait l'hypothèse que les parents ont tendance à exacerber la concordance entre vrais jumeaux. Les auteurs ont donc comparé des paires de vrais et faux jumeaux à l'aide de tests psychométriques et ont conclu à une héritabilité de l'ordre de 30 % et statistiquement non significative [29]. Une autre étude a raffiné l'échelle d'évaluation proposée aux parents et cet outil plus précis a aussi abouti à une héritabilité de 30 % [30]. Cependant, avec la même échelle, d'autres auteurs ont conclu à une héritabilité de 82 % [31].

Même si on retient le chiffre le plus fréquemment cité d'une héritabilité de 80 % [25], cela ne veut nullement dire que, dans 80 % des cas, le TDAH a une cause génétique. En effet, tous les auteurs qui mettent en avant cette forte héritabilité reconnaissent que ces études comparant vrais et faux jumeaux ne peuvent pas faire la différence entre une héritabilité d'origine purement génétique et celle qui résulte d'une interaction entre gène et environnement [13,22,32]. Pour bien comprendre ce point, il suffit de rappeler que, selon des études tout à fait

similaires, de nombreuses maladies infectieuses, y compris la tuberculose, présentent aussi une forte héritabilité [33]. En effet, dans un environnement exposant à la tuberculose, tous les individus ne contractent pas la maladie. Des facteurs génétiques encore inconnus prédisposant ou protecteurs jouent aussi un rôle. Pourtant on ne peut pas dire que la cause de la tuberculose soit génétique. Dans une discussion particulièrement bien argumentée concernant l'héritabilité du TDAH, Eric Taylor, leader très respecté de la pédopsychiatrie en Grande-Bretagne, a souligné qu'« héritable » n'équivaut pas à « ayant une cause génétique » [34]. De fait, des études conduites chez l'animal dès 1967 [35] et confirmées récemment chez le rat [36,37] puis chez l'homme [38] ont prouvé qu'un environnement parental inapproprié en début de la vie pouvait perturber le comportement et le développement cérébral à l'âge adulte et que ces perturbations étaient transmissibles aux générations suivantes. De plus en plus d'études soulignent l'importance des phénomènes d'épigenèse dans le développement de l'enfant [4] et les mécanismes moléculaires qui les sous-tendent commencent à être connus [39].

2.6. Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux jouent en effet un rôle dans la survenue du TDAH. Les principaux facteurs de risque sont :

- faible niveau économique des parents ;
- naissance prématurée ;
- alcoolisme et tabagie pendant la grossesse ;
- mère trop jeune ;
- mère élevant seul son garçon ;
- parents souffrant de troubles mentaux ;
- enfants maltraités ;
- excès de télévision entre un et trois ans [1,40–45].

Le **Tableau 2** présente ces facteurs environnementaux de manière hiérarchisée. Les facteurs macro-environnementaux résultent en grande partie de l'évolution récente de la société. Un comportement de type TDAH, qui pouvait être accepté par la société traditionnelle, devient problématique à partir de l'entrée à l'école primaire où les exigences d'attention et de contrôle de l'impulsivité deviennent soudainement plus sévères. Par comparaison avec la société agricole traditionnelle, la société urbaine moderne soumet les jeunes enfants à un flot sans cesse plus rapide de stimulations visuelles, en particulier via la télévision et les jeux vidéo, mais limite leur exploration motrice du monde. De ce point de vue, le jeu libre de l'enfant joue un rôle structurant important et mériterait d'être favorisé afin de prévenir et alléger les symptômes du TDAH [46].

2.7. Conclusion

Les textes récents destinés au grand public nord-américain reconnaissent que la neurobiologie du TDAH est mal connue mais ils utilisent l'argument d'une forte héritabilité pour affirmer que la cause principale de ce trouble est biologique. On

Tableau 2

Facteurs de risque environnementaux du TDAH (modifié de Cohen, 2009 [5]).

Facteurs toxiques et périnataux influençant le cerveau au cours de la grossesse ou du développement
Alcool, tabac et autres abus de substances pendant la grossesse
Exposition à des niveaux excessifs de plomb
Malnutrition
Naissance prématurée, petit poids de naissance
Variables micro-environnementales influençant l'enfant et/ou sa famille de manière proximale
Faible niveau socioéconomique
Faible niveau d'éducation des parents
Séparation précoce
Mère isolée (père absent)
Maternité précoce
Abus sexuel et/ou maltraitance
Violence familiale et/ou alcoolisme
Parents présentant un trouble mental (dépression maternelle ; personnalité antisociale)
Utilisation parentale de punitions excessives par opposition aux encouragements
Variables macro-environnementales dont l'influence se situe à un niveau plus général
Résidence urbaine
Minorité en situation sociale d'exclusion ou de discrimination
Exclusion scolaire qui favorise le désavantage social et la mésestime de soi
Culture violente et compétitive
Exposition excessive à la télévision (surtout entre un et trois ans)

a vu plus haut la faiblesse de cet argument. Pourtant de nombreux médecins n'hésitent pas à le présenter aux parents comme un fait scientifiquement démontré. Notons cependant qu'Eric Taylor critique fermement cette pratique [34]. Ce « pieux » mensonge aurait pour but de déculpabiliser les parents d'enfants hyperactifs. Toutefois, on peut se demander si cette attitude déculpabilisante sert toujours l'intérêt de l'enfant. S'il peut sembler justifié de déculpabiliser certaines mères, ce n'est pas forcément le cas de tous les parents et en particulier des pères. En effet, contrairement à celle de la mère, l'influence des pères dans la survenue et le traitement du TDAH a été peu étudiée dans la littérature nord-américaine [47,48]. Pourtant la seule présence du père diminue le risque de TDAH [43]. De plus, l'attitude paternelle a une incidence sur le TDAH et le « fonctionnement » social de l'enfant [48–50]. Enfin, l'engagement du père dans un programme d'aide à son enfant souffrant du TDAH contribue à améliorer le « fonctionnement » social de ce dernier [47,51].

3. Les leçons de l'expérience américaine concernant le traitement par les psychostimulants

3.1. Les résultats initiaux de l'étude multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder

Au début des années 1990, le National Institute of Mental Health (États-Unis) a diligenté une large étude destinée à tester l'efficacité des différents traitements du TDAH (*attention-deficit/hyperactivity disorder* [ADHD] en anglais). Cette étude appelée *multimodal treatment study of ADHD* (MTA) a enrôlé, dans six sites différents et pour une période de 14 mois,

597 enfants de sept à dix ans et diagnostiqués comme souffrant du TDAH [7]. Les enfants ont été répartis au hasard en quatre groupes. Le premier groupe (Med) recevait un psychostimulant (principalement du méthylphénidate) et la dose était ajustée de 0 à 40 mg/j (en deux ou trois prises) en fonction de la réponse de l'enfant testée à l'aveugle par des observateurs indépendants. Ensuite, le traitement était ajusté par une visite médicale mensuelle. Le deuxième groupe (Beh) recevait une thérapie comportementale seule. Le troisième groupe (Comb) recevait les deux traitements. Le groupe témoin (CC) était adressé à des médecins généralistes sans consigne spécifique ni obligation de suivi. Dans ce groupe, la plupart des enfants recevaient aussi des psychostimulants. À l'issue des 14 mois, l'amélioration vis-à-vis des symptômes du TDAH était plus importante pour les enfants des groupes 1 (Med) et 3 (Comb) que pour les deux autres. De plus, il n'y avait pas de différence entre les groupes 1 et 3.

Cette étude très largement médiatisée concluait à la supériorité du traitement par les psychostimulants, à sa bonne tolérabilité et au peu de bénéfice apporté par la thérapie comportementale [7]. Cette conclusion a largement inspiré la politique de santé nord-américaine en matière de TDAH jusqu'à ces dernières années. Pourtant cette étude signalait déjà que la thérapie comportementale avait une influence positive vis-à-vis des troubles fréquemment associés au TDAH comme l'anxiété, la dépression ou le trouble des conduites. De plus, la faible efficacité de la thérapie comportementale (groupe Beh) résultait d'une moyenne, mais elle s'était avérée très efficace dans trois des six sites [52]. Enfin, à l'issue des 14 mois, le traitement par les psychostimulants n'avait pas d'incidence sur les performances scolaires [53].

3.2. Le suivi à long terme de l'étude multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder

La majorité des études épidémiologiques nord-américaines montrent que les enfants diagnostiqués à l'âge de l'entrée à l'école primaire comme souffrant du TDAH présentent un risque plus élevé d'un facteur 2 à 4 de développer à l'adolescence des conduites délinquantes ou toxicomaniaques et d'être en échec scolaire [45,54–56]. Cependant, selon certains auteurs, le risque de délinquance et de toxicomanie dépend aussi des comorbidités souvent associées au TDAH [4,5,57]. Il est plus faible [55] ou nul [58,59] lorsque le TDAH de l'enfant n'est pas associé au trouble des conduites et au trouble oppositionnel avec provocation.

Pour apprécier les conséquences du traitement sur ces risques à long terme, le groupe MTA a suivi la même cohorte d'enfants jusqu'à l'adolescence. À l'issue des 14 mois de l'étude initiale, tous les enfants ayant reçu un traitement contrôlé (donc les trois premiers groupes) avaient été laissés libres de poursuivre le traitement avec leur médecin généraliste et la plupart de ceux qui avaient reçu des psychostimulants ont effectivement continué à en recevoir. Le groupe MTA a évalué les enfants à deux, trois et six ans et a observé que la différence entre les quatre groupes de départ disparaît au bout de trois ans [60]. Il conclut aussi que le traitement par les psychostimulants, même s'il a été poursuivi jusqu'à l'adolescence, ne diminue en rien les risques de

délinquance et de toxicomanie. Le groupe note même un risque légèrement plus faible chez les enfants traités uniquement par la thérapie comportementale (groupe Beh) [56,60].

3.3. *Les études naturalistes de devenir*

Les effets à long terme des psychostimulants vis-à-vis du risque de toxicomanie ont été étudiés par de nombreux auteurs et les résultats ont été longtemps contradictoires. L'étude de Biederman et al. a été très souvent citée car elle concluait que le traitement par les psychostimulants diminue le risque de toxicomanie [61]. Cependant, une étude très récente des mêmes auteurs aboutit à une conclusion moins favorable : le traitement par les psychostimulants n'augmente ni ne diminue ce risque [62]. On pourra se reporter à cet article pour une revue sur cette question.

Concernant l'échec scolaire, les études nord-américaines conduites depuis 25 ans aboutissent au constat que les psychostimulants améliorent à court terme le fonctionnement scolaire sans diminuer pour autant le risque d'échec scolaire à long terme [63]. Ce point a été confirmé par une étude récente, particulièrement soignée et complète. Le traitement par les psychostimulants diminue significativement le risque de redoublement, mais n'améliore pas les performances des enfants lors d'un test de lecture à 13 ans et ne diminue pas le risque de sortie prématurée du système scolaire [64].

L'instance de régulation du médicament aux États-Unis (la Food and Drug Administration [FDA]) a récemment pris acte de l'absence d'effet bénéfique à long terme des psychostimulants. En effet, par lettre du 25 septembre 2008, la FDA a exigé que les cinq compagnies pharmaceutiques vendant des psychostimulants retirent de leurs publicités télévisées l'argument selon lequel les enfants souffrant du TDAH présentent un risque accru de toxicomanie, délinquance et échec scolaire « car, à sa connaissance, aucune étude ne démontre que ces médicaments diminuent ces risques » [65].

3.4. *Interprétation de l'absence d'effets des psychostimulants vis-à-vis des risques à long terme*

Les résultats décevants des études nord-américaines vis-à-vis des risques à long terme associés au TDAH correspondent à des moyennes issues de cohortes où environ 10 % de la population générale d'enfants étaient diagnostiqués comme souffrant du TDAH. Cette moyenne pourrait donc correspondre à l'addition d'enfants effectivement améliorés diminuée d'un pourcentage d'enfants non améliorés ou même handicapés dans leur développement par une intervention médicale inappropriée. L'association des pédiatres américains s'est inquiétée du fait que seulement 25 % des médecins généralistes prescrivant des psychostimulants se conforment à ses recommandations [66]. Ainsi, une étude récente en population générale a observé que 12 % des enfants étudiés entre huit et 15 ans recevaient des psychostimulants et que parmi ces enfants traités 28 % d'entre eux ne répondaient pas aux critères diagnostiques du TDAH lorsqu'ils étaient examinés par un spécialiste [1]. De plus, les jeunes enfants sont très sensibles à l'effet Pygmalion, établi par la psychologie expérimentale [67] et qui montre que les enfants

tendent à se conformer aux prédictions, positives comme négatives, que les adultes formulent à leur égard. Enfin, lorsque le diagnostic d'un TDAH a été accompagné de l'affirmation de son origine génétique, cela peut avoir démobilisé certains parents de leurs efforts éducatifs. Une formulation inappropriée du diagnostic de TDAH a donc pu handicaper le développement de certains enfants.

Notre interprétation des études nord-américaines suggère également que certains enfants ont réellement bénéficié à long terme d'un traitement par les psychostimulants. En France, comme le diagnostic et la première prescription sont réservés aux pédopsychiatres et neurologues en milieu hospitalier, on peut penser que les enfants traités ont été mieux diagnostiqués et ont donc plus de chance d'en tirer un bénéfice à long terme. C'est en tout cas ce qu'affirment plusieurs praticiens. On ne peut que les encourager à publier leurs résultats. Toute la question est d'identifier au départ les enfants qui ont le plus de chance de bénéficier des psychostimulants. L'examen rétrospectif à six ans de l'étude MTA montre que les adolescents qui s'en sortent le mieux du point de vue du « fonctionnement » social et scolaire sont ceux qui, au moment de l'entrée dans l'étude entre sept et neuf ans, bénéficiaient déjà d'un environnement social plus favorable [60]. Dans la même ligne, parmi les enfants diagnostiqués entre sept et neuf ans comme souffrant du TDAH, les seuls qui ont atteint à 13 ans un niveau scolaire similaire aux enfants normaux du groupe témoin sont ceux dont la mère avait fait des études universitaires (le niveau d'éducation du père n'est pas indiqué dans cette étude) [64]. Enfin, s'il est reconnu que le TDAH de l'enfant persiste chez l'adulte dans 30 à 80 % des cas selon les études, la présence d'un comportement antisocial et de troubles psychiques chez les parents représente un facteur de risque vis-à-vis de cette persistance [68]. L'environnement social influence donc non seulement la survenue du TDAH mais aussi son évolution.

4. **Conséquences**

La biologie et la médecine par les faits se doivent d'éclairer la pratique médicale sur deux questions cruciales : que faire pour prévenir la maladie, que faire pour la soigner ? Ces questions se posent au niveau de chaque patient mais aussi en termes de population et de santé publique. Dans la présente section, nous ne prétendons pas répondre de manière complète à ces deux questions concernant le TDAH. Comme nous l'avons souligné ailleurs, le traitement du TDAH doit impérativement prendre en compte les comorbidités et le développement de l'enfant [4,5,69]. Nous nous limiterons à résumer ici les nouvelles conclusions auxquelles aboutit l'expérience nord-américaine.

4.1. *Peut-on prévenir le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité ?*

Si l'on s'en tient à la vision d'un trouble d'origine génétique à 80 %, il n'y a rien à faire pour prévenir le TDAH. Pourtant une politique adéquate de santé publique peut avoir une incidence sur la prévalence du TDAH. Par exemple, on a vu que la naissance prématurée est un facteur de risque. En France, le

taux de naissances prématurées est de 6 % alors qu'il est de 12 % aux États-Unis. Un meilleur suivi médical de toutes les femmes enceintes, quel que soit leur niveau de revenus, et une politique plus généreuse de congés de maternité contribuent certainement au bon résultat français. De même, des campagnes plus vigoureuses contre les maternités précoces, l'excès de télévision entre un et trois ans, le tabagisme et l'alcoolisme pendant la grossesse devraient aussi avoir une incidence favorable sur la prévalence du TDAH. Enfin, puisque des difficultés de langage à trois ans sont un facteur de risque pour le TDAH [70] et que celui-ci est plus fréquent dans les familles à bas niveau culturel [1,43], un renforcement des crèches et des écoles maternelles dans les quartiers les moins favorisés serait sans doute l'une des mesures les plus efficaces pour prévenir le TDAH.

Au-delà des actions de prévention des risques environnementaux, une réflexion s'impose également dans une perspective sociétale plus globale. Notre société doit-elle toujours privilégier la course à la compétition ? La pédagogie doit-elle servir les enfants aux capacités d'adaptation les meilleures pour les amener aux maximum de connaissances et d'apprentissage dans le minimum de temps ou doit-elle prendre en compte au mieux ceux qui ont des difficultés, fussent-elles mineures ? Ces questions relèvent aussi du politique et du point de vue citoyen.

4.2. *Le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : les leçons de l'expérience anglo-saxonne*

Que certains enfants souffrent d'un déficit d'attention et d'une impulsivité excessive, c'est un fait indiscutable. Il est non moins certain que les psychostimulants soulagent rapidement ces symptômes chez la majorité des enfants. L'expérience nord-américaine en matière de psychostimulants nous apprend deux choses. Premièrement, les difficultés des enfants souffrant du TDAH ne se résument pas aux symptômes soulagés par les psychostimulants. En effet, le TDAH est très souvent associé à de l'anxiété, de la dépression et à des difficultés de « fonctionnement » social qui peuvent être plus invalidantes que le TDAH [60]. Deuxièmement, les psychostimulants n'ont aucune efficacité sur ces troubles associés alors que les interventions non médicamenteuses sont souvent efficaces [60]. La conclusion qui s'impose est que, sauf en cas de troubles sévères, le traitement de première intention du TDAH devrait être une action psychothérapeutique et/ou socioéducative en direction de l'enfant et de ses parents [71]. Si la prescription de psychostimulants s'avère nécessaire, elle devrait toujours être accompagnée d'une aide psychosociale en direction des parents [71,72]. Les nouvelles directives du ministère de la Santé du Royaume-Uni vont tout à fait dans ce sens [73]. Cette recommandation de prudence semble d'autant plus justifiée que l'« innocuité » des psychostimulants a été récemment mise en question. En effet, une étude cas-témoin montre une sur-occurrence de mort subite chez les enfants exposés aux psychostimulants [74]. Bien que rarissime, cet effet secondaire impose une plus grande prudence.

La forte comorbidité du TDAH impose une investigation clinique approfondie. Tout d'abord, l'évaluation psychopathologique doit être menée dans une perspective dimensionnelle et développementale. Le bilan cognitif contribue à la démarche

diagnostique en identifiant des altérations persistantes de l'attention (soutenue, sélective et partagée), du contrôle exécutif ou d'autres difficultés cognitives (langage, écrit, mémoire de travail). D'un point de vue thérapeutique, on doit considérer l'enfant atteint par le TDAH et ses comorbidités sous l'angle de la personne souffrante. C'est bien le sujet qui, fondamentalement, est au cœur de toutes les dimensions abordées au cours de l'évaluation, qu'elles soient organique, psychomotrice, cognitive, sociale, familiale ou psychodynamique. De la prise en compte de l'enfant dans sa globalité pourront découler des thérapies « sur mesure » tenant compte des ressources de son environnement proche dans un véritable travail de créativité collective [69].

En résumé, le bilan de nos connaissances en matière de neurobiologie du TDAH, ainsi que l'expérience nord-américaine devrait inciter à formuler le diagnostic de TDAH avec la plus grande prudence. C'est une chose de constater qu'un enfant a des difficultés qui imposent au médecin de l'aider, y compris en lui prescrivant du méthylphénidate, mais est-ce judicieux d'accompagner le diagnostic de TDAH de l'affirmation de son origine génétique ? Ne court-on pas le risque que l'enfant entende ce diagnostic, même indirectement, comme « je suis intrinsèquement mauvais » et s'y conforme ? En voulant déculpabiliser les parents, ne risque-t-on pas de les démobiliser de leurs tâches éducatives et tout particulièrement les pères ? Pour cette raison, il nous paraît important de bien distinguer diagnostic et étiologie dans la démarche clinique. L'identification d'un tableau d'hyperactivité ne conduit pas ipso facto à une étiologie mettant en avant un déterminisme génétique.

5. Conclusion

Tout en réaffirmant l'efficacité rapide du méthylphénidate vis-à-vis du déficit d'attention, notre revue de la littérature récente remet sérieusement en question l'étiologie du TDAH ainsi que l'ordre des priorités vis-à-vis de son traitement. Ces critiques annoncent-elles aussi une reconsidération du diagnostic ? C'est ce que suggère l'article le plus récent du groupe MTA [60]. Dans la même direction David Coghill, l'un des grands experts anglais du TDAH, estime que, tout bien pesé, les symptômes du TDAH sont ceux qui sont soulagés par les psychostimulants. Cette définition restrictive a conduit à une impasse car elle est bien loin de rendre compte des difficultés réelles de la majorité des enfants. Le groupe MTA recommande en particulier de prendre aussi en considération le « fonctionnement » social des enfants et le contexte familial [60]. Dans la même ligne, l'approche psychopathologique permet d'affiner le diagnostic de TDAH et d'élargir les moyens d'aide à l'enfant en difficulté [75].

Dans le domaine du TDAH, comme dans d'autres domaines de la santé mentale, nous assistons à une évolution rapide des idées. De plus en plus d'études nord-américaines récentes soulignent la nécessité d'une compréhension des troubles mentaux plus proche du patient et de son contexte social et psychologique. Les principes mêmes du DSM-IV sont remis en cause dans les revues les plus prestigieuses [76,77]. Un des psychiatres allemands les plus connus en vient à critiquer les méthodes de la

médecine par les faits et à recommander un retour à la clinique [78]. Dans ce contexte, la riche expérience française en matière de psychopathologie et de psychiatrie clinique mériterait d'être beaucoup plus largement encouragée et valorisée.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Remerciements

Ce travail a été soutenu par le Centre national de la recherche scientifique (CNRS UMR 5227 et UMR 8189), l'université de Bordeaux et l'université Pierre-et-Marie-Curie, l'Agence nationale de la recherche (ANR-09-SSOC-006) ainsi que par l'Institut des sciences de la communication du CNRS (ISCC).

Références

- [1] Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:857–64.
- [2] Schmitz MF, Filippone P, Edelman EM. Social representation of attention deficit/hyperactivity disorder. *Cult Psychol* 2003;9:383–406.
- [3] Bull C, Whelan T. Parental schemata in the management of children with attention deficit-hyperactivity disorder. *Qual Health Res* 2006;16:664–78.
- [4] Cohen D. Vers un modèle développemental d'épigénèse probabiliste du trouble des conduites et des troubles externalisés de l'enfant et de l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2008;56:237–44.
- [5] Cohen D. Probabilistic epigenesis: an alternative causal model for conduct disorders in children and adolescents. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:119–29.
- [6] Abou-Abdallah T, Guilé JM, Menuisier C, Plaza M, Cohen D. Corrélatifs cognitifs et relationnels associés aux troubles de l'attention avec/sans hyperactivité. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2009; in press, doi:10.1016/j.neurenf.2009.07.001.
- [7] The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073–86.
- [8] Kollins SH. Abuse liability of medications used to treat attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Addict* 2007;16(Suppl. 1):35–42.
- [9] Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:21–31.
- [10] Yano M, Steiner H. Methylphenidate and cocaine: the same effects on gene regulation? *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:588–96.
- [11] Greely H, Sahakian B, Harris J, Kessler RC, Gazzaniga M, Campbell P, et al. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature* 2008;456:702–5.
- [12] Iversen SD, Iversen LL. Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci* 2007;30:188–93.
- [13] Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev* 2007;17:39–59.
- [14] Rapoport JL, Buchsbaum MS, Zahn TP, Weingartner H, Ludlow C, Mikelsen EJ. Dextroamphetamine: cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. *Science* 1978;199:560–3.
- [15] Gonon F. The dopaminergic hypothesis of attention-deficit/hyperactivity disorder needs re-examining. *Trends Neurosci* 2009;32(1):2–8.
- [16] Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, Fowler JS, Telang F, Solanto MV, et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naive adults with ADHD. *Neuroimage* 2007;34:1182–90.
- [17] Overtown CC, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans JL, van Engeland H, Buitelaar JK, et al. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2003;145:7–15.
- [18] Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1385–90.
- [19] Javoy-Agid F, Scatton B, Ruberg M, L'Heureux R, Cervera P, Raisman R, et al. Distribution of monoaminergic, cholinergic, and GABAergic markers in the human cerebral cortex. *Neuroscience* 1989;29:251–9.
- [20] Moron JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci* 2002;22:389–95.
- [21] 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.
- [22] Smith AK, Mick E, Faraone SV. Advances in genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11:143–8.
- [23] Faraone SV, Doyle AE, Lasky-Su J, Sklar PB, D'Angelo E, Gonzalez-Heydrich J, et al. Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:1387–91.
- [24] Hyman SE. A glimmer of light for neuropsychiatric disorders. *Nature* 2008;455:890–3.
- [25] Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1313–23.
- [26] Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:921–31.
- [27] Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:19649–54.
- [28] Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS, et al. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage* 2007;36:1065–73.
- [29] Heiser P, Heinzl-Gutenbrunner M, Frey J, Smidt J, Grabarkiewicz J, Friedel S, et al. Twin study on heritability of activity, attention, and impulsivity as assessed by objective measures. *J Atten Disord* 2006;9:575–81.
- [30] Hay DA, Bennett KS, Levy F, Sergeant J, Swanson J. A twin study of attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions rated by the strengths and weaknesses of ADHD-symptoms and normal-behavior (SWAN) scale. *Biol Psychiatry* 2007;61:700–5.
- [31] Polderman TJ, Derks EM, Hudziak JJ, Verhulst FC, Posthuma D, Boomsma DI. Across the continuum of attention skills: a twin study of the SWAN ADHD rating scale. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48:1080–7.
- [32] Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007;96:1269–74.
- [33] Burgner D, Jamieson SE, Blackwell JM. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect Dis* 2006;6:653–63.
- [34] Taylor E. Hyperkinetic disorders. In: Gillberg C, Harrington R, Steinhausen HC, editors. *A clinician handbook of child and adolescent psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p. 489–521.
- [35] Denenberg VH, Rosenberg KM. Nongenetic transmission of information. *Nature* 1967;216:549–50.
- [36] Liu D, Diorio J, Day JC, Francis DD, Meaney MJ. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci* 2000;3:799–806.
- [37] Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7:847–54.
- [38] McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12:342–8.

- [39] Borrelli E, Nestler EJ, Allis CD, Sassone-Corsi P. Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. *Neuron* 2008;60:961–74.
- [40] Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC. Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry* 2002;159:1556–62.
- [41] Linnet KM, Wisborg K, Obel C, Secher NJ, Thomsen PH, Agerbo E, et al. Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics* 2005;116:462–7.
- [42] Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child* 2006;91:655–60.
- [43] Schneider H, Eisenberg D. Who receives a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States elementary school population? *Pediatrics* 2006;117:e601–9.
- [44] Christakis DA, Zimmerman FJ, DiGiuseppe DL, McCarty CA. Early television exposure and subsequent attentional problems in children. *Pediatrics* 2004;113:708–13.
- [45] Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Long-term school outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based perspective. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:265–73.
- [46] Panksepp J. Can play diminish ADHD and facilitate the construction of the social brain? *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:57–66.
- [47] Fabiano GA. Father participation in behavioral parent training for ADHD: review and recommendations for increasing inclusion and engagement. *J Fam Psychol* 2007;21:683–93.
- [48] Hurt EA, Hoza B, Pelham Jr WE. Parenting, family loneliness, and peer functioning in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 2007;35:543–55.
- [49] DeKlyen M, Speltz ML, Greenberg MT. Fathering and early onset conduct problems: positive and negative parenting, father-son attachment, and the marital context. *Clin Child Fam Psychol Rev* 1998;1:3–21.
- [50] NICHD. Fathers' and mothers' parenting behavior and beliefs as predictors of children's social adjustment in the transition to school. *J Fam Psychol* 2004;18:628–38.
- [51] Fabiano GA, Chacko A, Pelham Jr WE, Robb J, Walker KS, Wymbs F, et al. A comparison of behavioral parent training programs for fathers of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Ther* 2009;40:190–204.
- [52] Root RW, Resnick RJ. An update on the diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Prof Psychol Res Pract* 2003;34:34–41.
- [53] The MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 2004;113:762–9.
- [54] Barkley RA. International consensus statement on ADHD. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2002;5:89–111.
- [55] Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:195–211.
- [56] Molina BS, Flory K, Hinshaw SP, Greiner AR, Arnold LE, Swanson JM, et al. Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1028–40.
- [57] Flory K, Lynam DR. The relation between attention deficit hyperactivity disorder and substance abuse: what role does conduct disorder play? *Clin Child Fam Psychol Rev* 2003;6:1–16.
- [58] Lahey BB, Loeber R, Burke JD, Applegate B. Predicting future antisocial personality disorder in males from a clinical assessment in childhood. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:389–99.
- [59] August GJ, Winters KC, Realmuto GM, Fahnhorst T, Botzet A, Lee S. Prospective study of adolescent drug use among community samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:824–32.
- [60] Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:484–500.
- [61] Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999;104:e20.
- [62] Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Macpherson HA, Faraone SV. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: A naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2008;165:597–603.
- [63] Loe IM, Feldman HM. Academic and educational outcomes of children with ADHD. *J Pediatr Psychol* 2007;32:643–54.
- [64] Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Modifiers of long-term school outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: does treatment with stimulant medication make a difference? Results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:274–87.
- [65] Food and drug administration. Promotional claims false and misleading; 2008. Available from: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2008>.
- [66] Rushton JL, Fant KE, Clark SJ. Use of practice guidelines in the primary care of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;114:e23–8.
- [67] Rosenthal R, Jacobson L. *Pygmalion à l'école: l'attente du maître et le développement intellectuel des élèves*. Paris: Castermann; 1971.
- [68] Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, et al. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey initiative. *Biol Psychiatry* 2009;65:46–54.
- [69] Marcelli D, Cohen D. *Enfance et psychopathologie*. 8^e ed. Paris: Masson; 2009.
- [70] Armstrong MB, Nettleton SK. Attention deficit hyperactivity disorder and preschool children. *Semin Speech Lang* 2004;25:225–32.
- [71] Pelham Jr WE, Fabiano GA. Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2008;37:184–214.
- [72] Kaiser NM, Hoza B, Hurt EA. Multimodal treatment for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1573–83.
- [73] National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults; 2008. Available from: <http://www.nice.org.uk/CG072>.
- [74] Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M, et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. *Am J Psychiatry* 2009;166:992–1001.
- [75] Graindorge C. *Hyperactivité de l'enfant: une approche psychopathologique*. *Ann Med Psychol* 2006;164:607–12.
- [76] Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160:4–12.
- [77] Hyman SE. Can neuroscience be integrated into the DSM-V? *Nat Rev Neurosci* 2007;8:725–32.
- [78] Moller HJ. Antidepressants: controversies about their efficacy in depression, their effect on suicidality and their place in a complex psychiatric treatment approach. *World J Biol Psychiatry* 2009;2:1–16.