

# Evolution des conceptions de la clinique du TDAH



DIANE PURPER-OUAKIL

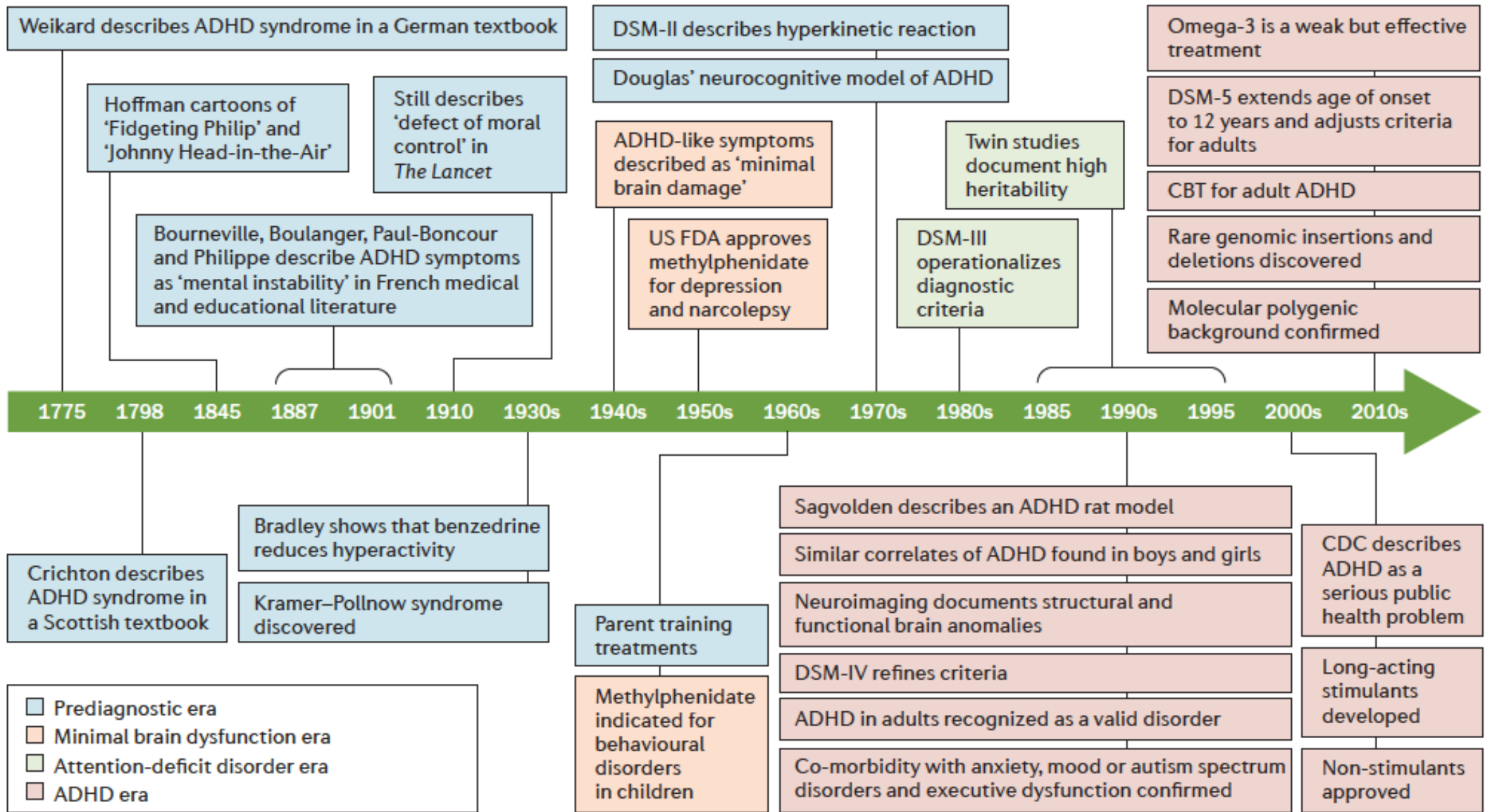
CHRU MONTPELLIER-SAINT ELOI

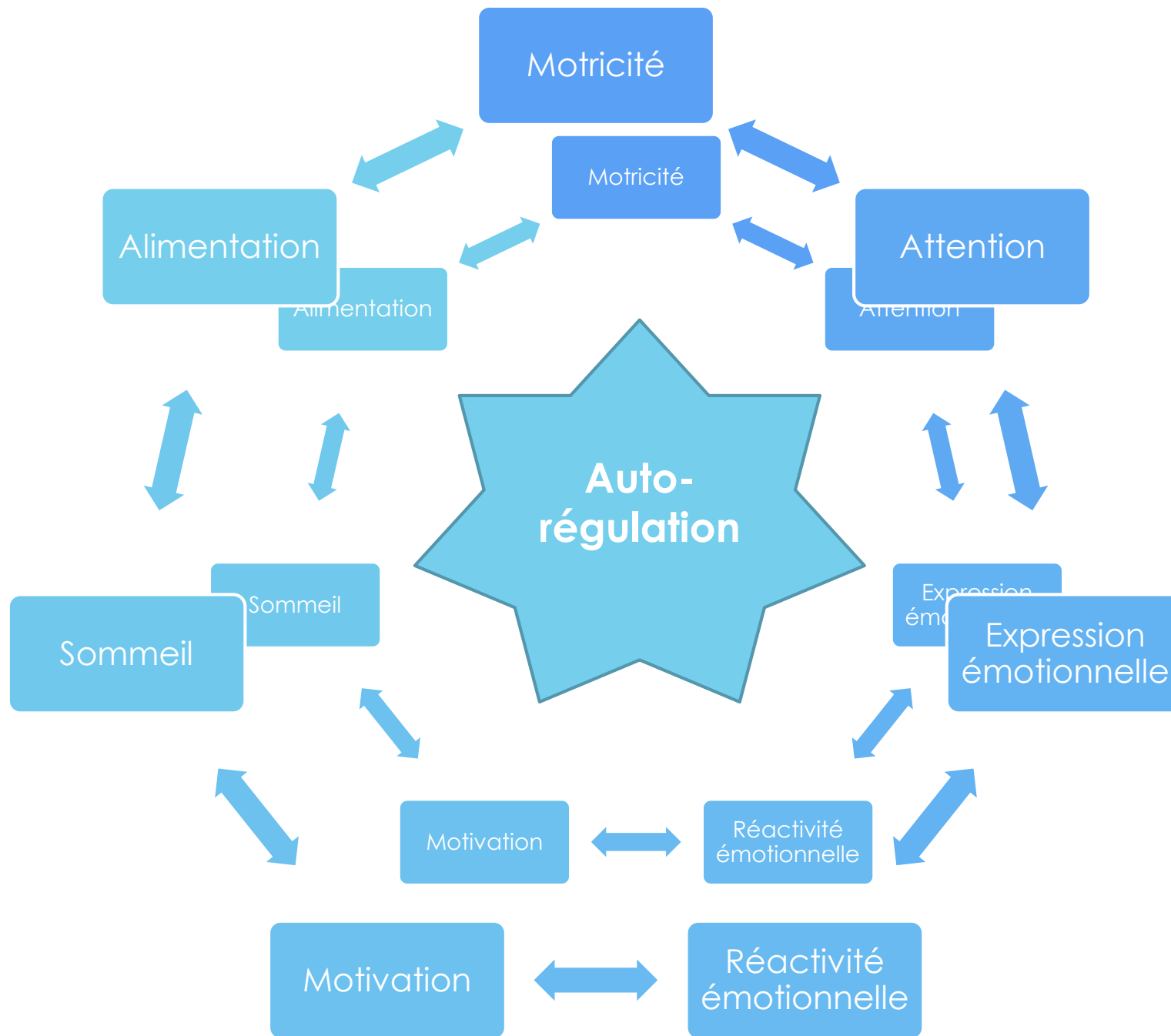


15<sup>ème</sup> Congrès de l'ARSPG – 29/03/2017

# Conflits d'intérêt

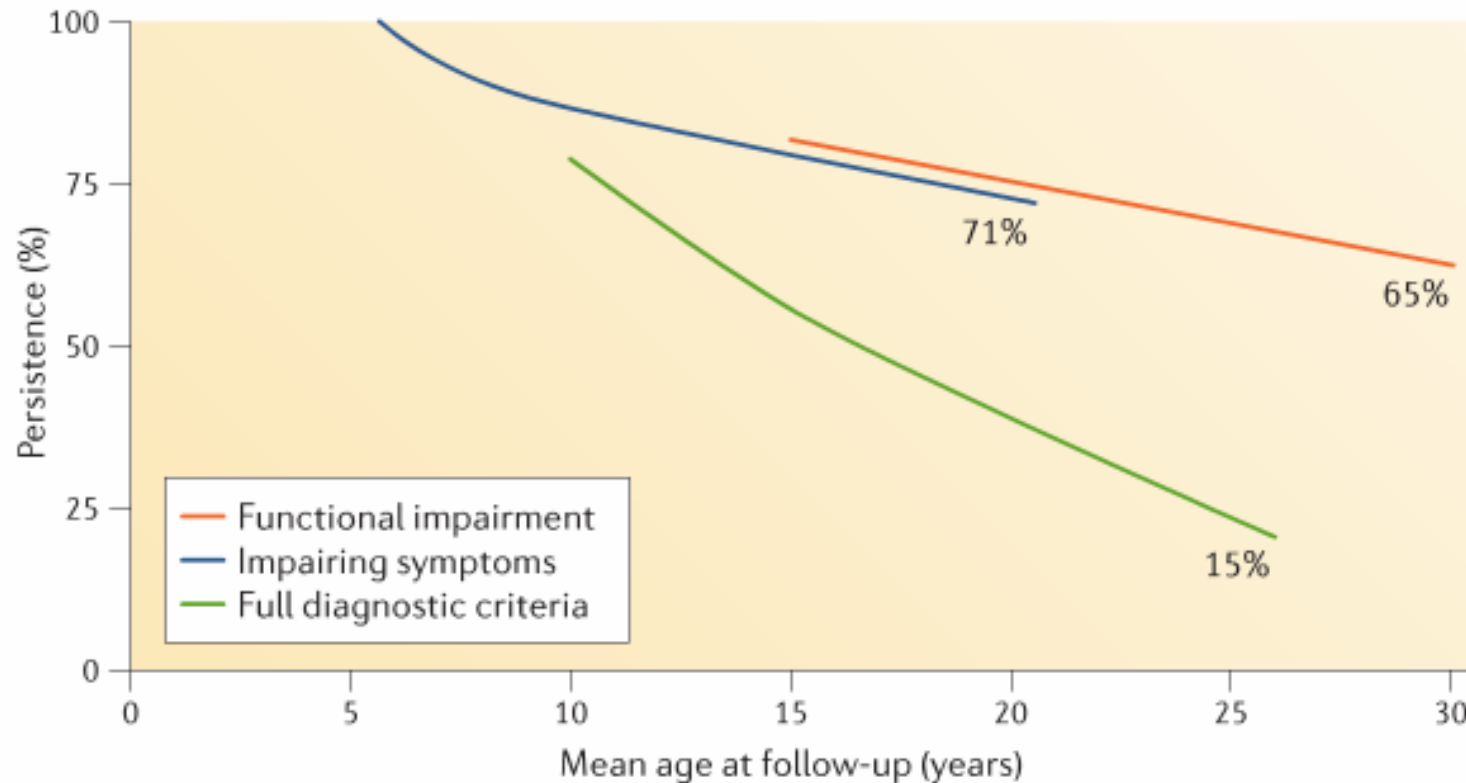
- ▶ Collaboration scientifique/board : Shire, Boiron, Mensia
- ▶ Orateur : Shire, Otsuka, Janssen, Ardix, Astra-Zenca
- ▶ Financements recherche : FP7, PHRIP, AOI, Mensia





# Perspective développementale

Faraone, S. et al. 2015. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 1, (2015), 15020.



# TDAH : ce qui change dans le DSM-5

- ▶ Inclusion dans les troubles du neurodéveloppement
- ▶ Abandon des sous-types : présentations
- ▶ Critère d'âge de début passe à 12 ans
  - ▶ Difficulté d'un diagnostic rétrospectif chez l'adulte avant 12 ans
- ▶ Nombre de symptômes requis pour le diagnostic chez l'adolescent > 17 ans et l'adulte (5 H/I et 5 In)
  - ▶ Retentissement fonctionnel significatif mis en évidence à partir du seuil à 5 symptômes
- ▶ Autorisation d'un diagnostic concomitant TDAH/TSA

# TDAH trouble du neurodéveloppement

Neuro

- Anomalies structure /fonction/ connectivité des circuits neuraux, des systèmes de NT

Développement

Déficit du développement (ensemble de compétences acquises au cours du développement-acquisitions/apprentissages)  
Symptômes précoces  
Symptômes durables  
Retentissement

# Troubles du neurodéveloppement

Trouble déficit d'attention /hyperactivité (TDAH)

Troubles de la communication

Langage oral, phonation, fluidité du langage, communication sociale

Troubles moteurs

Troubles développementaux de la coordination, tics, mouvements stéréotypés

Troubles spécifiques des apprentissages

Lecture, expression écrite, sens des nombres/raisonnement mathématique

Troubles du développement intellectuel



Facteurs génétiques et environnementaux

DRD4  
DRD5

SNAP  
25

Gn

Prématurité

Envt.

CNV

NOS  
1

G x E  
Epigénétique

Toxiques

Phénotype  
neurobiologique

Connectivité  
DMN/CCN

Système de  
récompense

Système de  
contrôle cognitif

Délais de  
maturation

TBR

Déficits neuro-  
psychologiques

Déficits mémoire  
de travail

Variabilité TR

Déficit  
d'arousal/attention

Intolérance au  
délai

Déficit contrôle  
inhibiteur

Fct Ex

Symptômes

Inattention

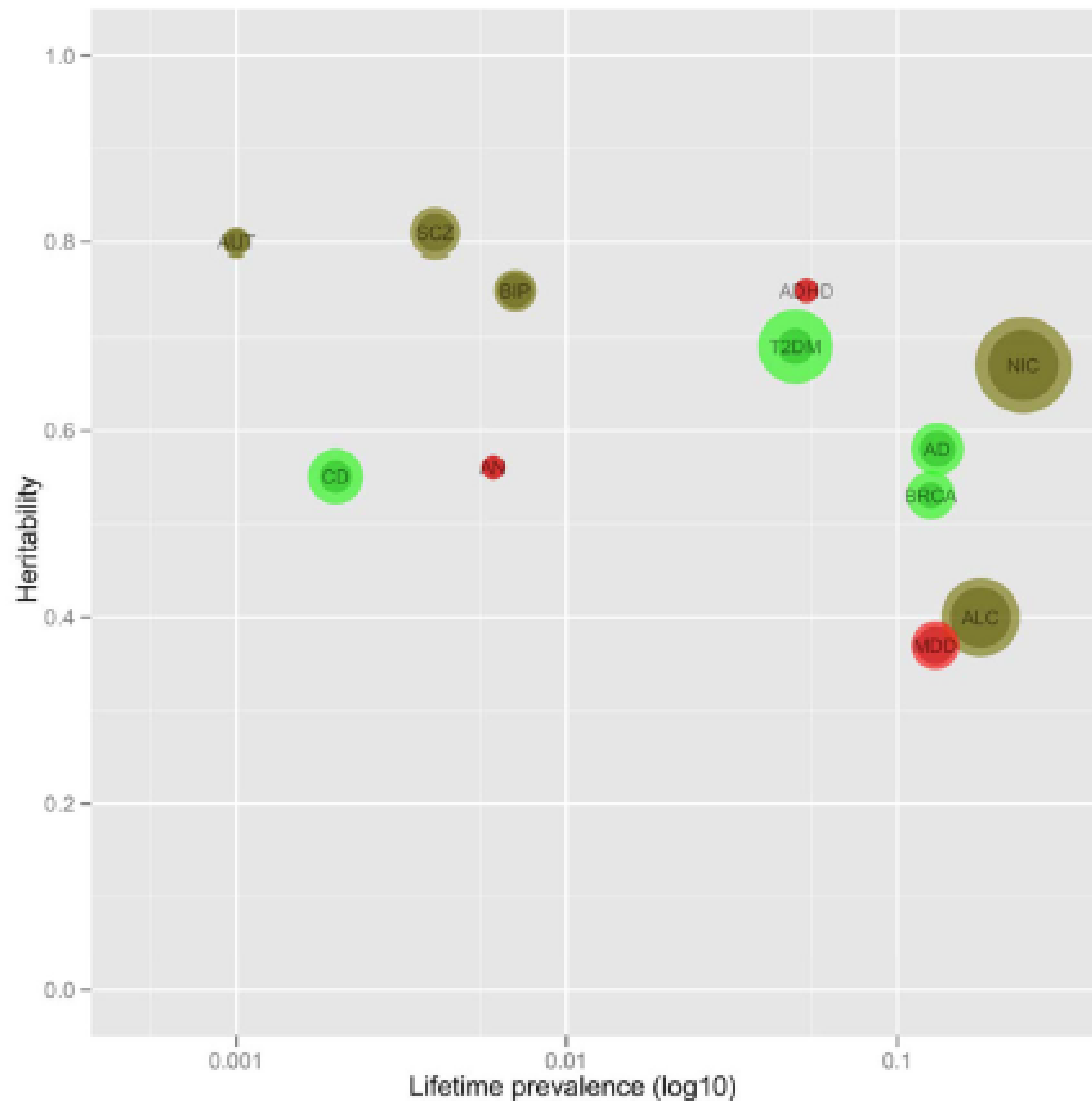
Impulsivité  
Hyperactivité

Défaut de  
planification

Labilité  
émotionnelle

Clinique

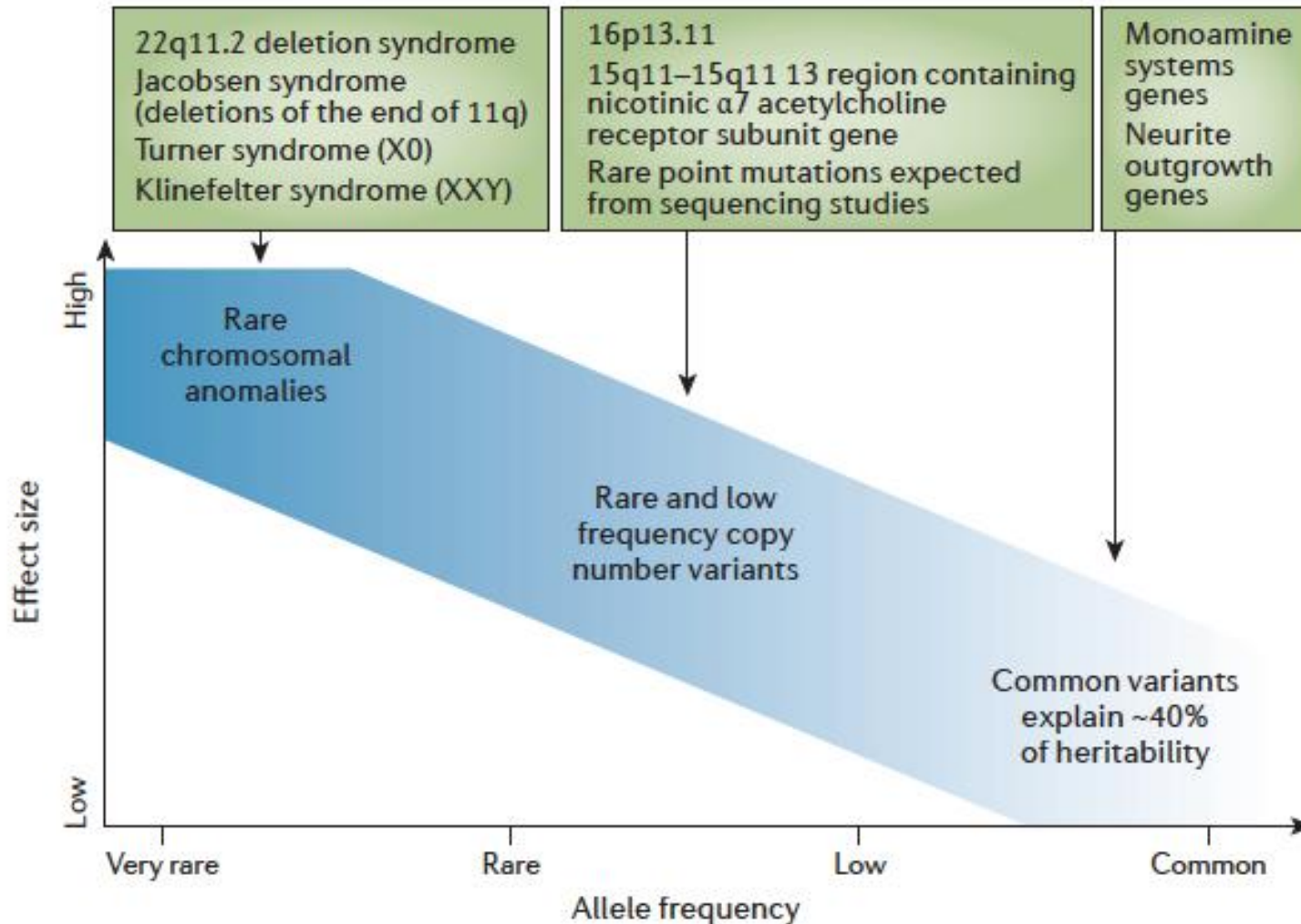
Physiopathologie



Abbrev.	Name	Life prev	Heritability
AD	Alzheimer's disease	0.132	0.58
ADHD	Attention-deficit hyperactivity disorder	0.053	0.75
ALC	Alcohol dependence	0.178	0.57
AN	Anorexia nervosa	0.006	0.56
ASD	Autism spectrum disorder	0.001	0.80
BIP	Bipolar disorder	0.007	0.75
MDD	Major depressive disorder	0.130	0.37
NIC	Nicotine dependence	0.240	0.67
SCZ	Schizophrenia	0.004	0.81

*Sullivan et al. Nature 2012*

# Facteurs Génétiques



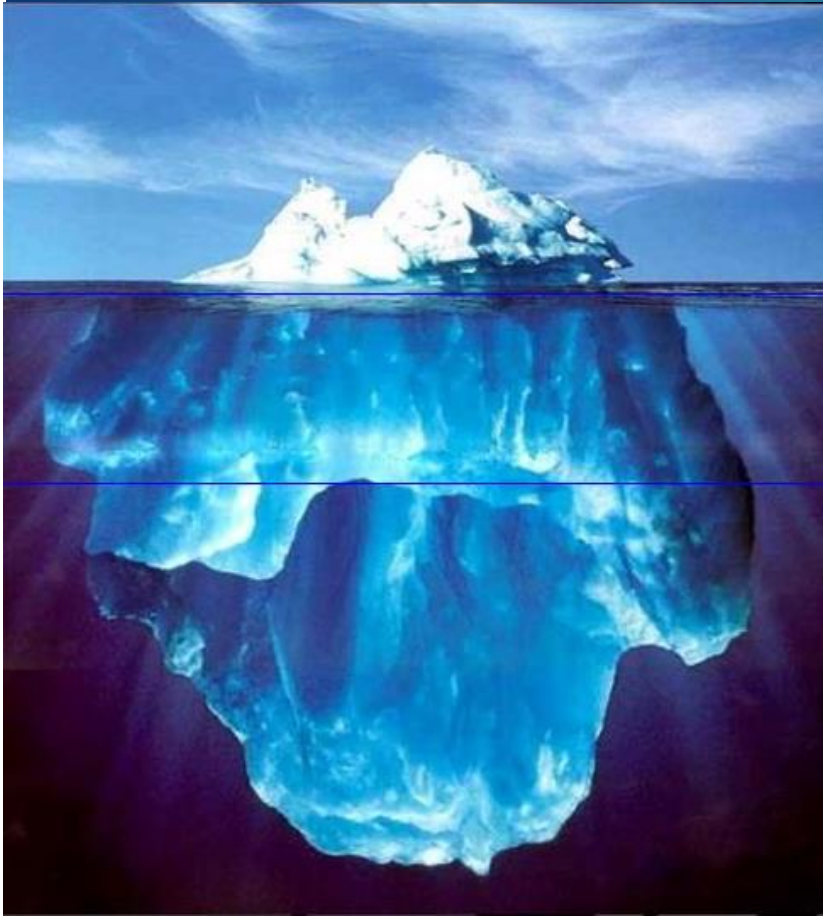
## Les variants génétiques communs

expliquent environ 40% de l'héritabilité du TDAH

ont des effets individuels faibles

ils sont également associés aux dimensions cliniques en population générale

# TDAH : un iceberg génétique



Formes cliniquement significatives

- Charge génétique importante

Formes modérées sub-cliniques

Traits non-symptomatiques, adaptatifs

- fréquents, charge génétique faible
- apparentés haut-fonctionnement

# Facteurs génétiques communs

Inattention / Hyperactivité  
impulsivité 60%

TSA, autres TND

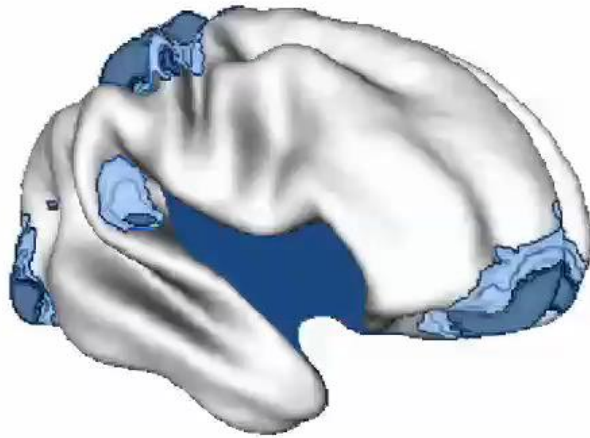
Troubles du  
comportement

Troubles de l'humeur

Schizophrénie

# Délai de maturation cérébrale

**AGE: 6**



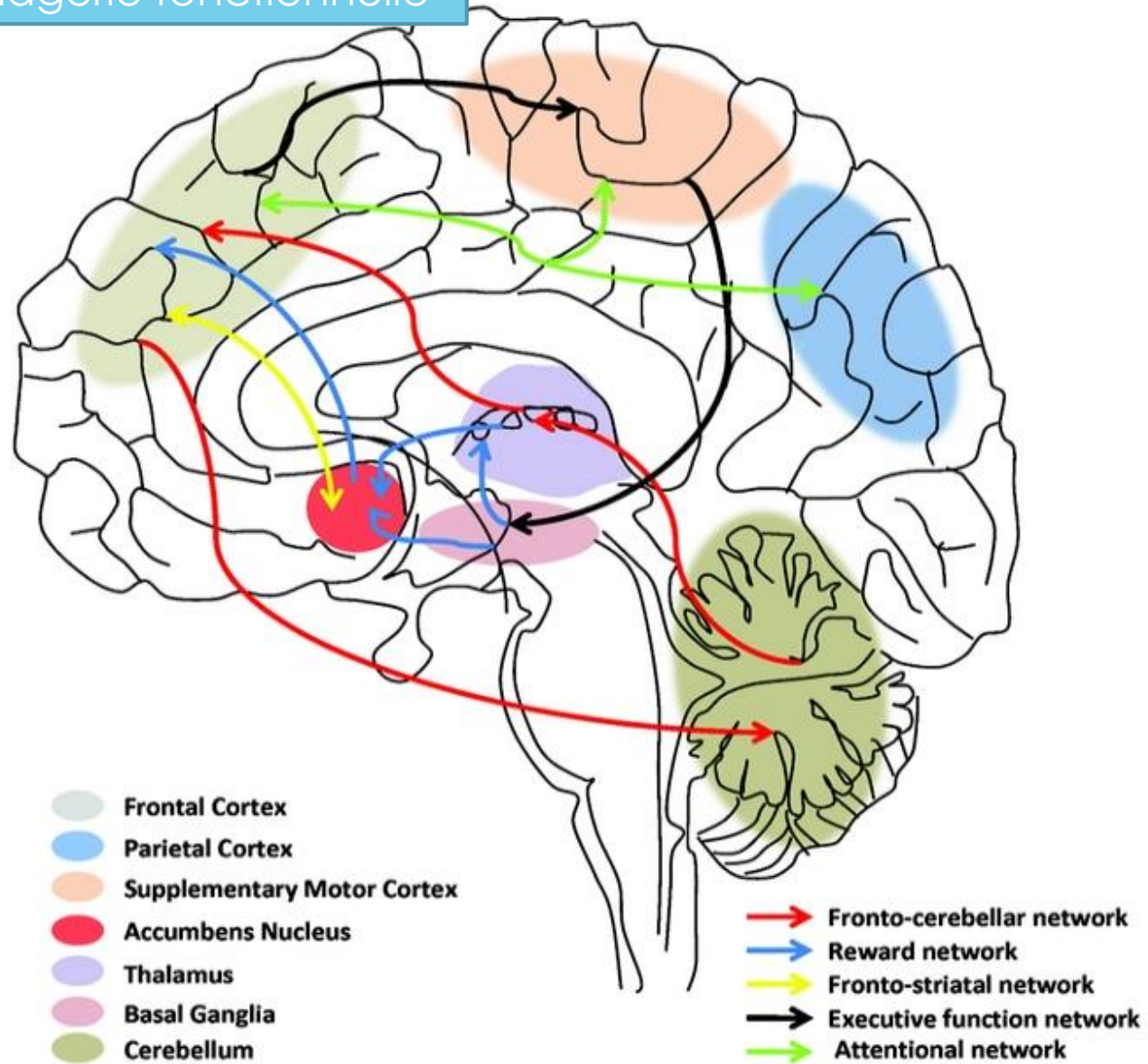
**ADHD**

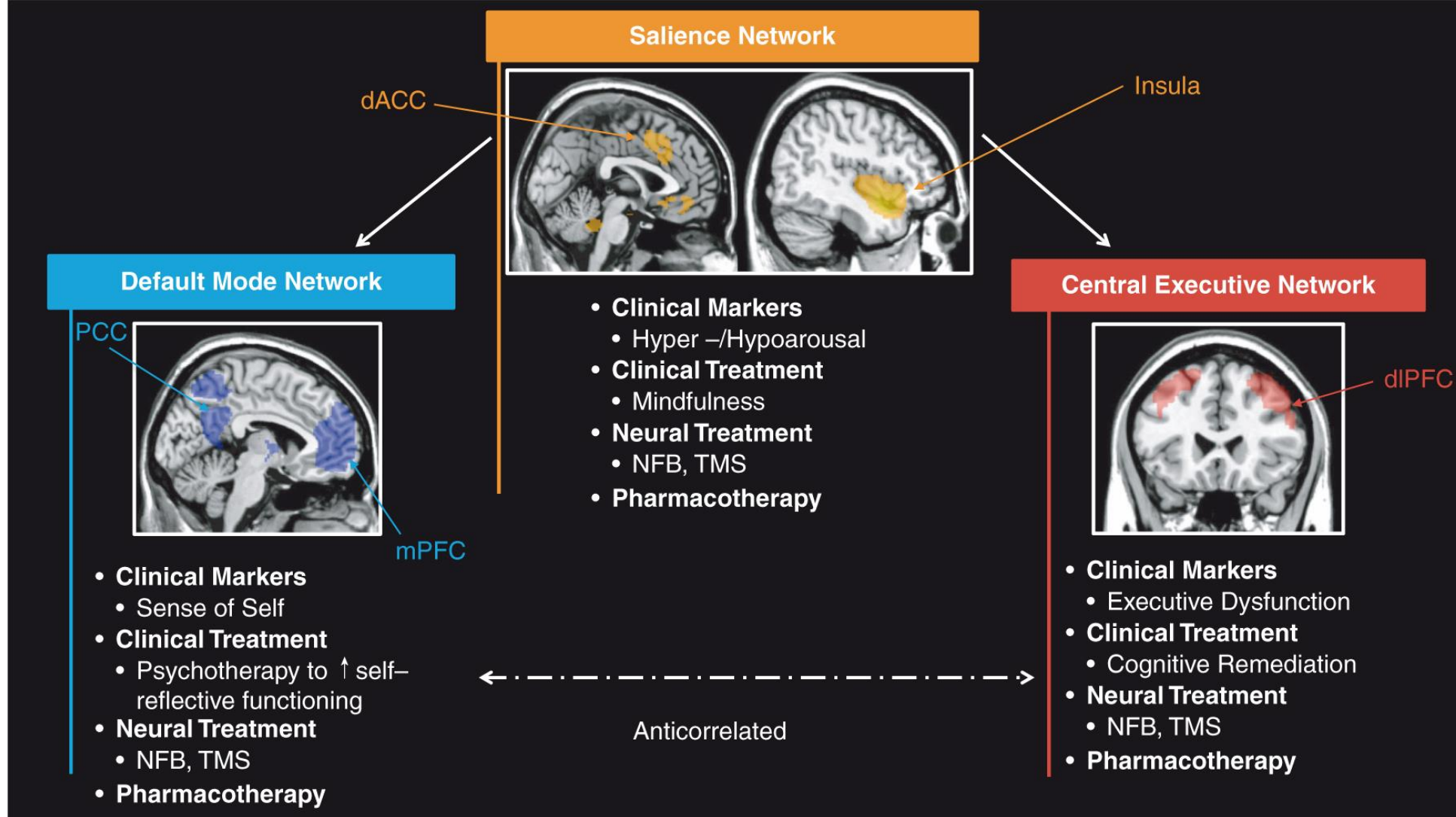


**HEALTHY CONTROLS**



# Synthèse imagerie fonctionnelle





# Connectivité neuronale



# ERA : syndrome post-institutionnel

Patterns « carentiels » : risque X 14 dans le groupe institution (37,4%)

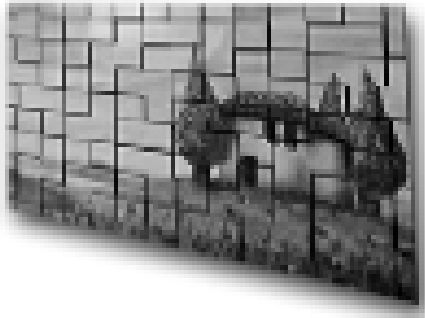
Attachement  
désinhibé

Inattention /  
Hyperactivité

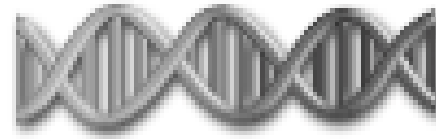
Déficit  
cognitif

Symptômes  
autistiques

Environment



Genotype

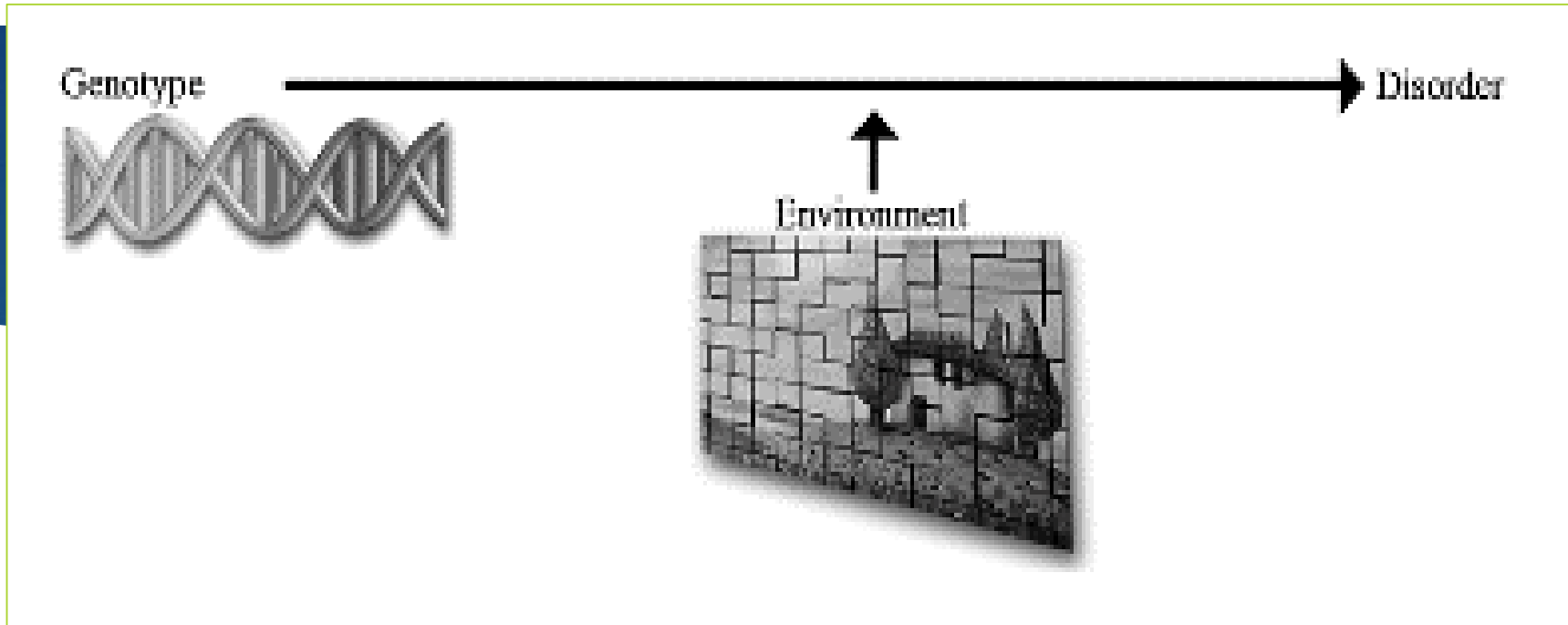


Disorder

## Modèle stress-diathèse

- Modification de l'impact des facteurs environnementaux par un facteur génétique
- TDAH : les effets (délétères) d'un génotype sont plus importants dans un environnement adverse

Ex : Génotype influençant la vulnérabilité au stress



## Modèle épigénétique

- Modification de l'expression génétique par un facteur environnemental

Ex : Exposition environnementale influençant la vulnérabilité au stress, la réactivité comportementale...

Stress pré/post natal, RCIU, malnutrition pré/post natale

# TDAH 100% neurodéveloppemental ?

Etude de cohorte - Cohorte Dunedin, Nouvelle Zélande (n=1037), 1972/1973 –suivi âge 38, taux de rétention 95%

Evaluations TDAH enfant 11, 13, 15 ans : DISC Version enfants, questionnaires P/E-DSM-III

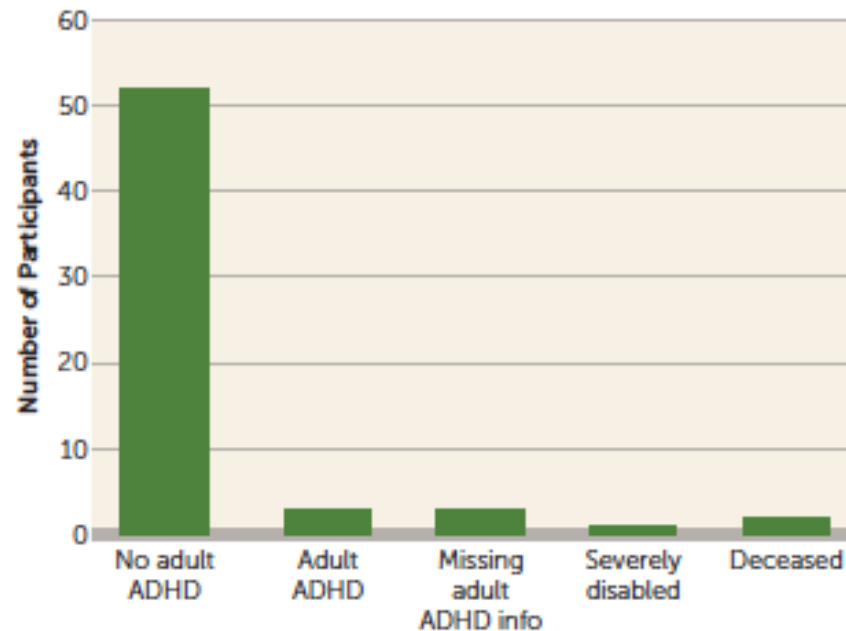
Evaluations TDAH adulte : interview diagnostique à 38 ans (hors critères de confirmation/tiers et début dans l'enfance)

# Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study

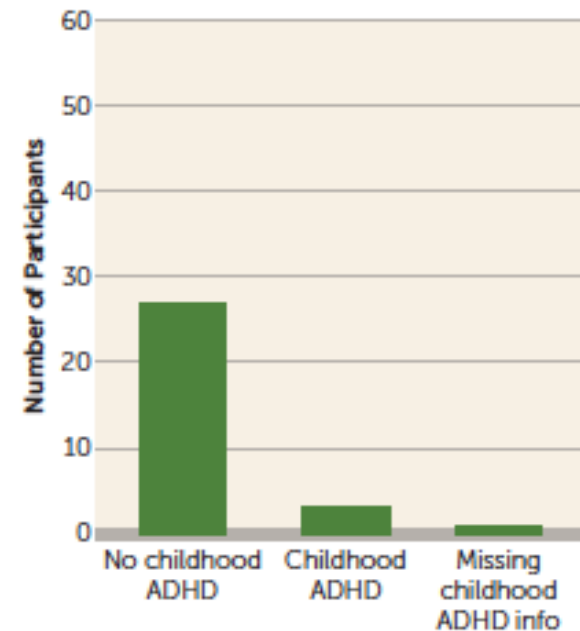
Terrie E. Moffitt, Ph.D., Renate Houts, Ph.D., Philip Asherson, M.D., Daniel W. Belsky, Ph.D., David L. Corcoran, Ph.D., Maggie Hammerle, B.A., HonaLee Harrington, B.A., Sean Hogan, M.S.W., Madeline H. Meier, Ph.D., Guilherme V. Polanczyk, M.D., Richie Poulton, Ph.D., Sandhya Ramrakha, Ph.D., Karen Sugden, Ph.D., Benjamin Williams, B.A., Luis Augusto Rohde, M.D., Avshalom Caspi, Ph.D.

**FIGURE 1. Childhood ADHD and Adult ADHD Groups in the Dunedin Cohort<sup>a</sup>**

**A. Follow-Forward: Did Those With Childhood ADHD (N=61) Continue to Have Adult ADHD?**



**B. Follow-Back: Did Those With Adult ADHD (N=31) Have Childhood ADHD?**



<sup>a</sup> The figure shows that most of the participants who had childhood ADHD did not have adult ADHD, and most of those with adult ADHD did not have childhood ADHD. The childhood and adult ADHD groups comprised virtually nonoverlapping sets.

# Autres différences TDAH enfant/adulte

*Am J Psychiatry 172:10, October 2015*

## TDAH enfant

- ▶ Prévalence 6% Sex ratio H>>F
- ▶ Déficits neuro-psychologiques présents et persistants
- ▶ Faible persistance syndromique
- ▶ Risque polygénique
- ▶ Persistance fonctionnelle
- ▶ TS 23%
- ▶ Retentissement comparable (sauf criminalité)

## TDAH « de novo » adulte

- ▶ Prévalence 3% Sex-ratio H>F
- ▶ Peu de déficits NP dans l'enfance (NS) discordance plainte / performance
- ▶ 70% contact en santé mentale 20-30 ans (seuls 13% traitement TDAH)
- ▶ Absence de risque polygénique
- ▶ Abus substances ++ (anx/dep NS), 55% sans trouble associé.
- ▶ TS 19,4%
- ▶ Hors champ du DSM 5

# Relation symptômes-fonctionnement

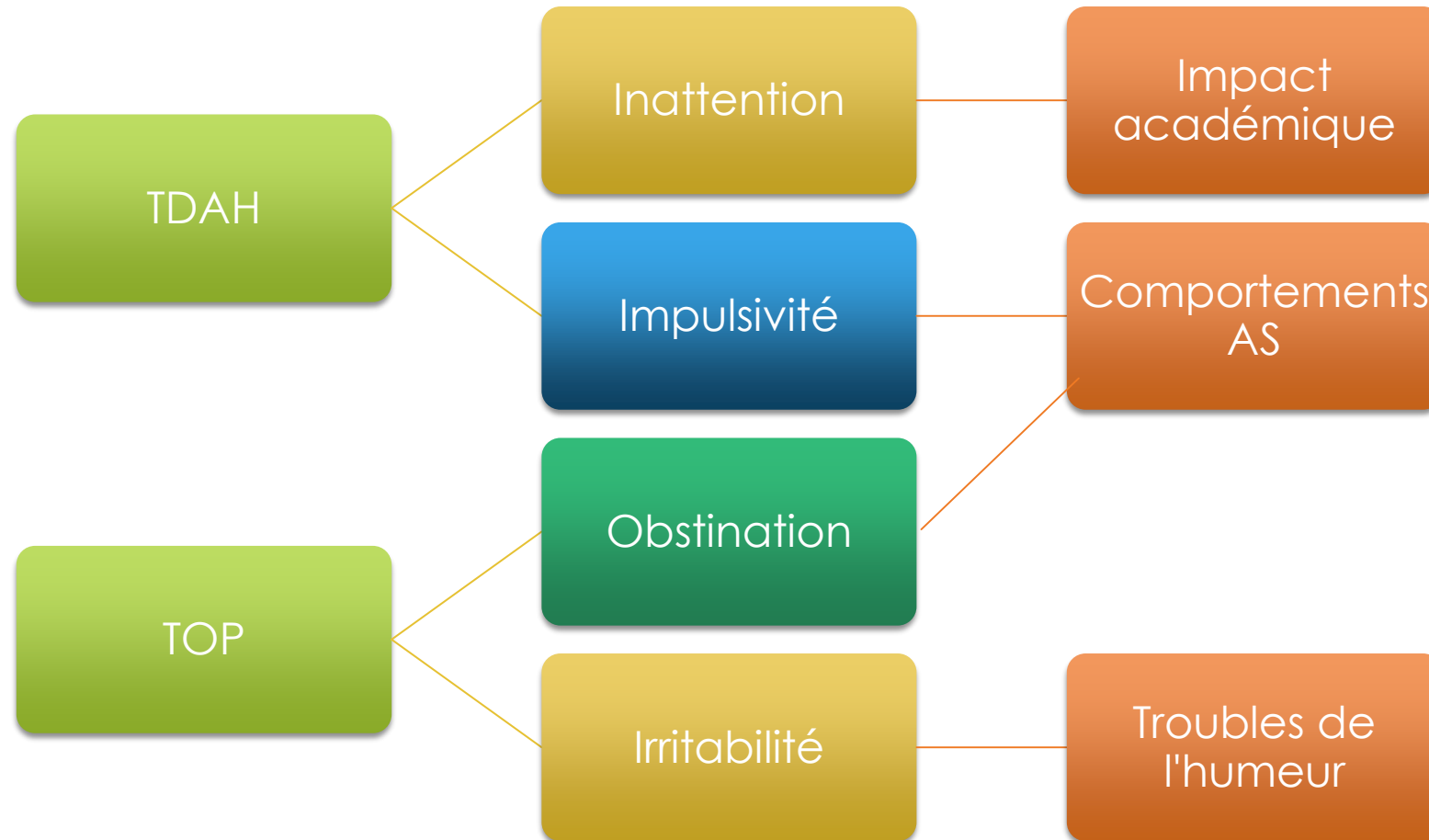
- ▶ Population 2577 étudiants (USA) 18-25 ans
- ▶ Examen de la relation entre seuils diagnostiques de 4, 5, 6 symptômes et retentissement fonctionnel
- ▶ Absence de seuil discriminant/fonctionnement
- ▶ 50% des étudiants avec 4 symptômes ont un impact fonctionnel significatif

Meilleure évaluation du retentissement/développement : outils spécifiques



Aide à la décision diagnostique pour individus à niveaux de symptômes « limite » entre 4-6

# Etudes longitudinales : dimensions ou diagnostics





# Frontières diagnostiques TDAH-TSA (1)

- ▶ Co-occurrence élevée
  - ▶ Enfants 3-5 ans avec TSA : 40% TDAH (Gadow, 2004); plus faible avant 3 ans
  - ▶ Augmente avec sévérité TSA et déficience intellectuelle
  - ▶ Corrélations inattention-déficit communication sociale
- ▶ Symptômes/traits communs
  - ▶ Troubles attentionnels, dysfonctions exécutives (TSA flexibilité; TDAH inhibition)
  - ▶ Qualité négative des affects (TSA tristesse/anxiété; TDAH colère)

# Frontières diagnostiques TDAH-TSA (2)

- ▶ Symptômes TSA chez enfants TDAH
  - ▶ Peu d'études catégorielles
  - ▶ Faible comportement prosocial plus fréquent (difficultés d'inhibition) que faible initiative sociale
- ▶ Mécanismes
  - ▶ Facteurs de risque l'un pour l'autre ?
  - ▶ Effets de cascade (risque génétique commun augmente avec l'âge)
  - ▶ Facteurs de risques communs ?
  - ▶ Symptômes ressemblants, mécanismes différents ?

# Frontières diagnostiques DMDD

## A. Crises de rage

- Agressivité verbale ou physique (objets, soi, autrui)
- Disproportionnée contexte

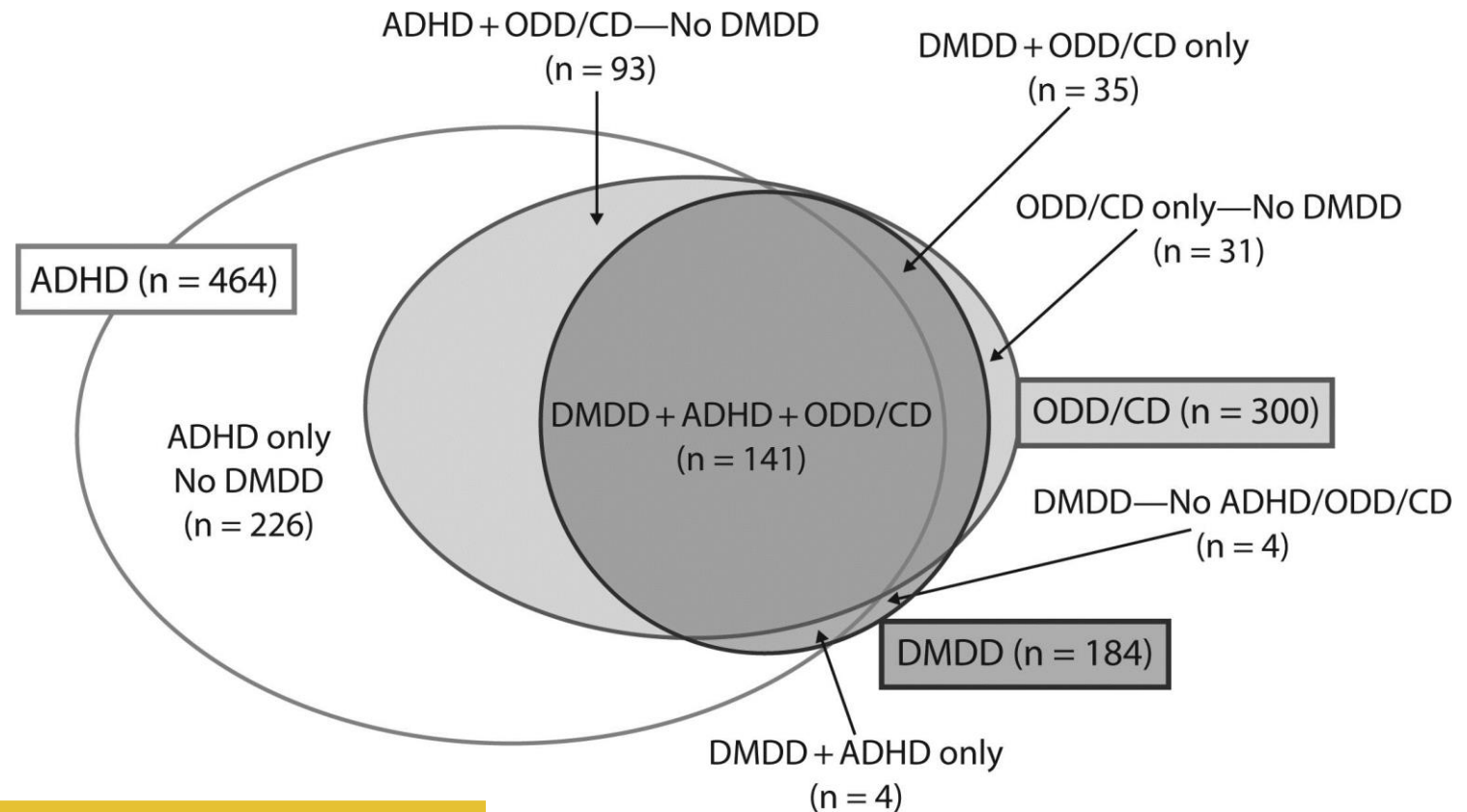
## B. Crises non compatibles avec âge de développement

## C. En moyenne 3/semaine

## D. Humeur irritable/colérique

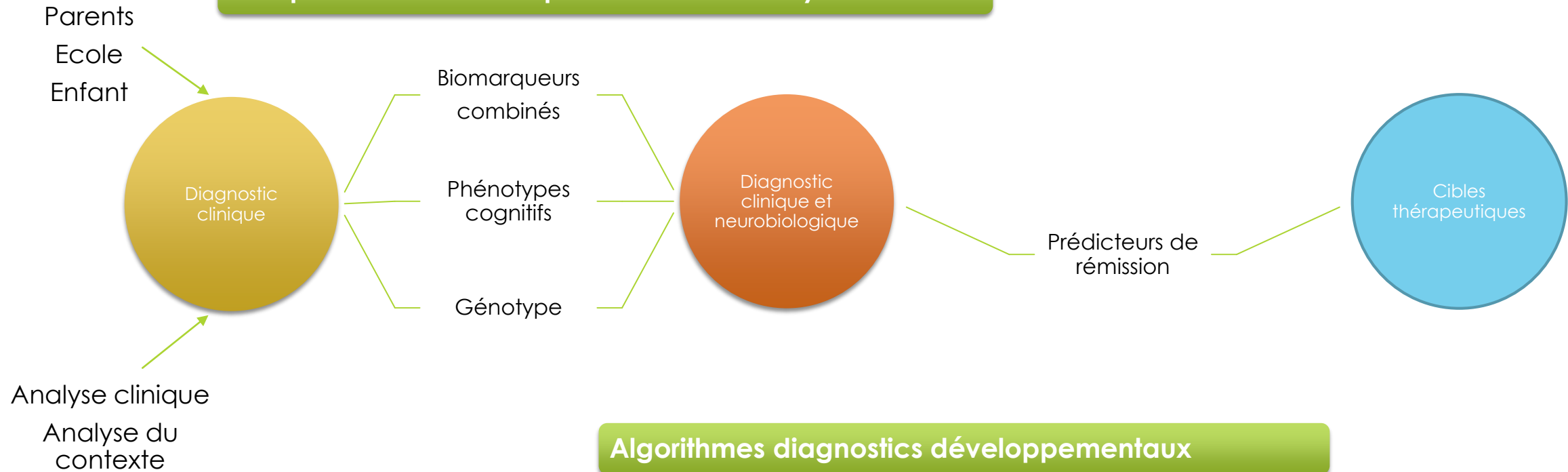
- La plupart du temps dans la journée, la plupart des jours

A à D présents depuis 12 mois sans IL > 3 mois



# Post DSM : Enjeux diagnostiques

Multiples sources x Multiples niveaux d'analyse



# Enjeux thérapeutiques (1)



# Matrice RDoC

- ▶ 5 domaines
  - ▶ Valence Negative, Valence Positive, Systèmes Cognitifs, Processus Sociaux, Systèmes de régulation
- ▶ Unités d'analyse
  - ▶ Genes, Molecules, Celules, Circuits, Physiologie, Comportement, and Auto-évaluaitons
- ▶ Paradigmes
  - ▶ Tâches neuropsychologiques ou comportementales évaluant un mécanisme ou un circuit donné.

## Construct: Potential Threat ("Anxiety")

### RDoC Classification

**Domain: Negative Valence Systems**

### Description

Activation of a brain system in which harm may potentially occur but is distant, ambiguous, or low/uncertain in probability, characterized by a pattern of responses such as enhanced risk assessment (vigilance). These responses to low imminence threats are qualitatively different than the high imminence threat behaviors that characterize fear.

### Genes

CRF

### Molecules

Cortisol

CRF family

# Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP)

- ▶ Nosologie Quantitative
  - ▶ **Symptômes**, formes transitoires de psychopathologie
  - ▶ Traits de personnalité maladaptatifs, plus stables
- ▶ Approche hiérarchique
  - ▶ Symptômes, composants/traits, syndromes, subsyndromes, and spectres
  - ▶ Plus flexible, moins de perte d'information
  - ▶ Correspondance avec RDoC

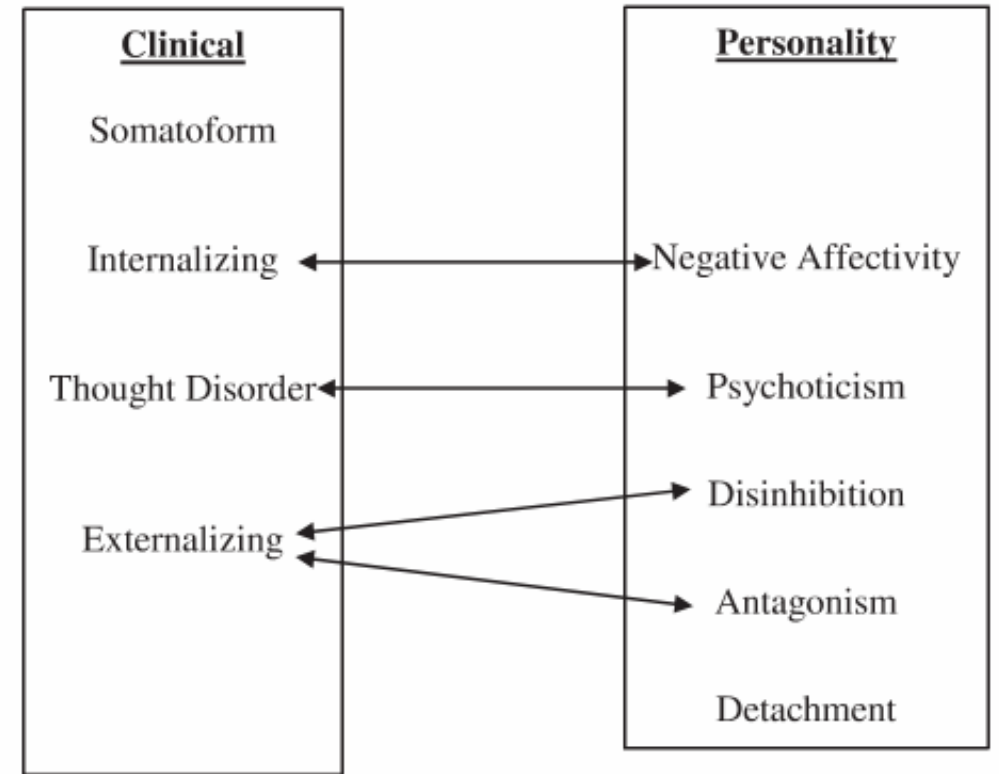


Figure 1. Cross-walk between major dimensions of clinical and personality disorders. Note: The diagram is derived from studies discussed in the “Spectra” section. Arrows indicate paired dimensions that cut across clinical and personality domains.

Kotov, R et al. (2017, March 23). The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A Dimensional Alternative to Traditional Nosologies. *Journal of Abnormal Psychology*.

# Enjeux thérapeutiques (2)

Comorbidités multiples

Environnements défavorables

TDAH complexe

Formes résistantes

Formes persistantes



# Prévention



Facteurs  
périnataux

Interventions  
précoces



Formes sub-  
cliniques

Prévention des  
complications



# Enjeux sociaux

Formation



Représentations  
sociales



Organisation  
des soins

Merci pour votre attention

