



HAL
open science

Étude de l'hypothèse d'une fatigabilité cognitive excessive comme substrat de l'impulsivité chez les adultes avec TDAH

Jean de Lepineau

► **To cite this version:**

Jean de Lepineau. Étude de l'hypothèse d'une fatigabilité cognitive excessive comme substrat de l'impulsivité chez les adultes avec TDAH. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02180844

HAL Id: dumas-02180844

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02180844>

Submitted on 11 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 182

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude de l'hypothèse d'une fatigabilité cognitive excessive
comme substrat de l'impulsivité chez les adultes avec TDAH

Présentée et soutenue publiquement
le 1er octobre 2018

Par

Jean DE LEPINAU
Né le 4 juillet 1987 à Lille (59)

Dirigée par M. Le Professeur Philippe Fossati, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Bruno Millet, PU-PH Président

M. Le Professeur Raphaël Gaillard, PU-PH

M. Le Docteur Jean-Yves Rotgé, MCU-PH

Remerciements

A nos prédécesseurs. A ceux qui élaborent la psychiatrie comme « *la plus scientifique des sciences humaines et la plus humaine des sciences* » (Eugène Minkowski)

Au directeur de ma thèse,

Monsieur le Pr Fossati, vous me faites l'honneur d'être le directeur de ma thèse, vous êtes un exemple de rigueur dans votre travail, merci de m'avoir accompagné durant la réalisation de ce projet. Merci pour ce que sera la suite.

A mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Bruno Millet, vous me faites l'honneur de présider le jury de thèse, merci de votre affabilité, de vos enseignements et de votre stimulation aux innovations.

Monsieur le Professeur Raphaël Gaillard, vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury, merci de nous transmettre vos connaissances avec tant de pédagogie, merci de l'accueil chaleureux et des sollicitations que vous réservez aux jeunes médecins.

Monsieur le Docteur Jean-Yves Rotgé, vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury, montrant une fois encore que la disponibilité est une qualité qu'on peut ne pas perdre. Merci du soin que vous avez pour vos confrères et de votre humble rigueur.

Au Docteur Mathias Pessiglione, permettant une collaboration ouvrant des horizons que j'espère productifs et poussant à un travail rigoureux et strict, essentiel en sciences.

Au Docteur Jacques Bouchez, merci de vos conseils d'expert.

A ma Femme aimante, au Père, à ma famille et belle-famille, à mes amis.

Abréviations

CCA : Cortex Cingulaire Antérieur

CCP : Cortex Cingulaire Postérieur

COF : Cortex Orbito-Frontal

CPF : Cortex Pré-Frontal

CPFI : CPF Inférieur

CPFDL : CPF Dorso-Latéral

CPFVM ; CPF Ventro-Médian

DA : Dopamine

DMN : Default Mode Network

DSM : Diagnosis and Statistical Manual of mental disorder

DTI: Difussion Tensor Imagery

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : IRM fonctionnelle

MPH : Méthylphénidate

NA : NorAdrénaline

TDAH : Trouble Déficit Attentionnel et Hyperactivité

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

TSA : Trouble du Spectre Autistique

VBM : Voxel Based Morphometry

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
ABREVIATIONS	3
TABLE DES MATIERES	4
INTRODUCTION.....	7
PREMIERE PARTIE : OBSERVATIONS NOSOLOGIQUES HISTORIQUES DU TDAH.....	11
CHAPITRE 1 : UN TROUBLE PSYCHIATRIQUE ANCIEN ?	11
CHAPITRE 2 : DEVELOPPEMENT DU DIAGNOSTIC	12
1.2.1 ASPECT SOCIAL DE L'INSTABILITE	12
1.2.2 PSYCHO-ORGANICITE DE L'INSTABILITE : CAUSES CONSTITUTIONNELLES ET ACQUISES.....	14
1.2.3 LE METHYLPHENIDATE POUR L'AMELIORATION ATTENTIONNELLE CEDE SA PLACE A L'HYPERKINESIE.....	15
1.2.4 DEFINITION ACTUELLE : LA TRIADE SYMPTOMATIQUE	16
1.2.5 DEVELOPPEMENT DU DIAGNOSTIC DU TDAH ADULTE	16
CHAPITRE 3 : DIAGNOSTIC DU TDAH CHEZ LE SUJET ADULTE	17
1.3.1 CRITERES SELON LE DSM-5	18
1.3.2 DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES	21
DEUXIEME PARTIE : LES DETERMINANTS DU TDAH.....	23
2.1 DETERMINANTS GENETIQUES.....	23
2.1.1 ETUDES D'ASSOCIATION	23
2.1.2 ETUDES DE CRIBLAGE DU GENOME.....	24
2.1.3 MECANISMES EPIGENETIQUES	24
2.1.4 ETUDES GENES – ENVIRONNEMENT.....	25
2.1.5 ETUDES PHARMACOGENETIQUES.....	25
2.2 MODELES ANIMAUX	26
2.3 MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES.....	26
2.3.1. HYPOTHESE DOPAMINERGIQUE ET THEORIE DE L'APPRENTISSAGE	26
2.3.2. HYPOTHESE NORADRENERGIQUE ET HYPERSTIMULATION DU COLLICULUS SUPERIEUR	27
2.4. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	29
2.4.1. FACTEURS PERINATAUX	29
2.4.2. FACTEURS DE STRESS	29
2.4.3. ENVIRONNEMENT FAMILIAL ET PARENTAL.....	29
2.4.4. FACTEURS DIETETIQUES.....	30
2.5. RETARD NEURODEVELOPPEMENTAL	30
2.6. INADAPTATION A L'EVOLUTION SOCIALE, EDUCATIVE, PROFESSIONNELLE	31
2.6.1. DES DINOSAURES A NAPOLEON.....	31
2.6.2. L'INSTRUCTION OBLIGATOIRE POUR TOUS.....	32
2.6.3. LA REVOLUTION INDUSTRIELLE	34

TROISIEME PARTIE : DES HYPERACTIFS DEMOTIVES : DEFAUT DE MOTIVATION INTRINSEQUE POUR LE LONG TERME.....	38
CHAPITRE 1 : IMPLICATION DE DIFFERENTS RESEAUX NEURONAUX	39
3.1.1. ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'HYPOTHESE MULTI-RESEAUX	39
3.1.2 IMAGERIE CEREBRALE DANS L'EXPLORATION DU TDAH	40
3.1.2.1 MORPHOLOGIE CEREBRALE	40
3.1.2.2. ANOMALIE DE LA SUBSTANCE BLANCHE.....	42
3.1.2.3. RESEAU DU MODE PAR DEFAUT : INTERFERENCE AVEC LES RESEAUX DE L'ATTENTION.....	43
3.1.2.4. RESEAU FRONTO-CEREBELLEUX : MAUVAISE APPRECIATION TEMPORELLE.....	44
3.1.2.5. RESEAU DORSOLATERAL-FRONTO-STRIATAL : DEFICIT D'INHIBITION COMPORTEMENTALE	45
3.1.2.6. RESEAU ORBITO-FRONTO-STRIATAL : ANOMALIE DU TRAITEMENT DE LA RECOMPENSE IMMEDIATE ET RETARDEE.....	46
3.1.2.7. SYNTHESE DES DONNEES D'IMAGERIE	47
CHAPITRE 2 : DEFAUT D'INHIBITION DE L'ACTION, AVERSION POUR LE DELAI.....	48
3.2.1. DEFICIT D'INHIBITION DE L'ACTION	48
3.2.2. LE MODELE D'AVERSION POUR LE DELAI	50
CHAPITRE 3 : DEVALUATION TEMPORELLE EXCESSIVE	52
CHAPITRE 4 : TROUBLE DE L'INTEGRATION DU RESEAU INHIBITEUR ET DU RESEAU D'ATTRIBUTION DES VALEURS	54
CHAPITRE 5 : LA FATIGUE MENTALE : UNE PLAINTRE FREQUENTE DES PATIENTS AVEC TDAH.....	55
QUATRIEME PARTIE : LA FATIGUE COGNITIVE : SUBSTRAT DE L'IMPULSIVITE DES TDAH ?	57
CHAPITRE 1 : THEORIE ECONOMIQUE.....	58
4.1.1. EVOLUTION DE LA THEORIE DE LA DECISION	58
4.1.2 STOCHASTICITE ET BIAIS DES CHOIX ECONOMIQUES.....	60
CHAPITRE 2 : BASES CEREBRALES DE LA PRISE DE DECISION ENTRE DEUX OPTIONS	62
CHAPITRE 3 : CONTROLE COGNITIF LORS DE LA PRISE DE DECISION	63
CHAPITRE 4 : LE CONCEPT DE FATIGUE COGNITIVE	64
4.4.1. DEVELOPPEMENT DU CONCEPT DE FATIGUE COGNITIVE	64
4.4.2. THEORIE DE LA DECISION BASEE SUR LA VALEUR ATTENDUE DE CONTROLE EVC	65
4.4.3. LES MODIFICATIONS DE L'IMPULSIVITE COMME REFLET DE LA FATIGUE COGNITIVE	67
4.4.3. LE CPFL EST LE MEDIEUR ENTRE LA FATIGUE COGNITIVE ET L'IMPULSIVITE	68
CHAPITRE 5 : SYNTHESE DE LA FATIGUE COGNITIVE ET DU TDAH.....	69
5.4.1. RAPPEL DES DONNEES D'INTERET DECRITES CHEZ LES SUJETS TDAH	69
5.4.2. LE TDAH : UN MODELE DE FATIGABILITE COGNITIVE TRES PRECOCE ?.....	70
CONCLUSION.....	73
BIBLIOGRAPHIE	76
ANNEXES 1	88
ANNEXE 2	89
ANNEXE 3	90
RESUME EN ANGLAIS	91
RESUME EN FRANÇAIS	92

Introduction

Le Trouble déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental et comportemental chronique et invalidant. Nous commençons par décrire brièvement le phénotype. Il se caractérise par une association d'un trouble de l'attention, d'une hyperactivité et d'une impulsivité. Les comportements secondaires à ce phénotype chez les enfants atteints de TDAH entraînent majoritairement un retard scolaire, mais aussi une exposition à la maltraitance, des expulsions de collectivités, des rejets par leurs pairs, des accidents et des blessures physiques (Hinshaw, 2002). La prévalence chez l'enfant est supérieure à 3.5% en France (Lecendreux, 2011), la prévalence mondiale est estimée à environ 5% (Polanczyk, 2007). Pendant l'enfance, ce sont les symptômes attentionnels qui entraînent une incidence plus importante de morbidité. Ce syndrome est relativement persistant, la majorité des patients continuant à présenter des troubles à l'adolescence et 60-65% à l'âge adulte (Mannuzza, 2000 ; Kooij, 2012). Son taux de prévalence y est estimé à 2,5% (Simon, 2009). L'hyperactivité s'atténue à l'adolescence mais l'inattention et l'impulsivité persistent et constituent une réelle gêne chez les adultes TDAH (Bange, 2011). Les complications les plus sévères sont alors des accidents de la route, des problèmes conjugaux, des difficultés d'emploi, des blessures, des comportements antisociaux, l'abus de substance et l'addiction. Le taux de mortalité précoce ajusté chez l'adulte (notamment suicide et accident) est multiplié par 2,7. Ce sont alors les symptômes impulsifs qui causent la sévérité de la morbi-mortalité (Wender, 1995 ; Barkley, 1996a, 1996b).

Le TDAH est un syndrome hétérogène dans sa présentation clinique et probablement dans son étiologie. En dehors du débat sur son existence, il pose légitimement une question nosographique. Les données actuelles donnent des arguments en faveur des trois hypothèses : un trouble de l'adaptation, un trouble neurodéveloppemental ou un trouble psychiatrique. Il peut être compris comme un spectre de dysfonctionnements cognitifs, émotionnels et comportementaux d'origine multifactorielle, sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux.

A ce jour, il n'y a pas d'hypothèse étiopathogénique fiable du TDAH. Les dysfonctionnements neuronaux entraînant le syndrome dysattentionnel et l'impulsivité ne sont pas clarifiés. Elucider les mécanismes cognitifs et neuronaux des prises de décision dans cette affection est donc un véritable enjeu pour le patient et de santé publique.

L'impulsivité est « la tendance à l'action avant réflexion, le manque d'anticipation et une mauvaise estimation des conséquences » (Zimmermann, 2004). Elle a plusieurs niveaux d'observation. L'impulsivité motrice est un comportement vif et marqué par un défaut d'adaptation au contexte. Le niveau supérieur décrit est l'impulsivité cognitive. Elle est un défaut de régulation top-down associant un déficit d'inhibition de la réponse automatique, une persévération dans un schéma cognitif erroné et un contrôle déficient des interférences. C'est une capacité requérant certaines des fonctions exécutives. Son siège est traditionnellement décrit dans le cortex préfrontal, mais comme les autres fonctions cérébrales elle dépend surtout d'un réseau qui s'articule autour de noyaux striato-ventro-dorso-frontal. Dans le TDAH, la question du caractère primaire ou secondaire de l'impulsivité est souvent posée.

Une littérature récente étudiant la prise de décision décrit le concept de fatigue cognitive. Elle est le sentiment d'inconfort apparaissant au cours du temps à l'occasion de la réalisation de tâches cognitives. Elle est inversement proportionnelle au contrôle cognitif. Elle se conçoit comme un déplacement d'un rapport "Estimation de la récompense/Estimation de la dépense cognitive pour y accéder", plutôt que comme l'épuisement d'une ressource d'énergie (Meyniel, 2013). Le niveau de fatigue influence nos choix, privilégiant ceux dont le délai jusqu'à la récompense est court, même si elle est plus faible. Après un effort cognitif prolongé (ex : une journée d'étude), notre processus décisionnel est modifié dans des situations particulières comme les choix inter-temporels (ex: 10€ maintenant vs 15€ dans 10 jours, ou une bière plutôt qu'une boisson saine). Une même récompense prend des valeurs subjectives différentes selon qu'elle soit immédiate ou retardée (c'est la dévaluation temporelle), selon le niveau de fatigue cognitive et selon les indices motivationnels. L'augmentation de l'impulsivité dans ces choix intertemporels est le reflet de la fatigue cognitive. L'impulsivité augmente avec le niveau d'effort cognitif et est corrélée à une diminution de l'activité du cortex préfrontal latéral (CPFL) (Hare, 2009. Blain, 2017).

L'objectif de cette thèse est d'étudier les mécanismes cérébraux de l'impulsivité à travers une approche inspirée de la théorie de la prise de décision et de la neuro-économie, pour tenter de mettre en évidence une signature neurale de l'impulsivité dans le TDAH. Les théories économiques sont doublement intéressantes pour ce travail : d'abord elles sont étudiées dans une très large littérature. Ensuite nous verrons que les sujets TDAH font des dépenses excessives associées à un défaut d'épargne qui sont les conséquences de leur impulsivité cognitive. Les objectifs secondaires sont de progresser vers la définition de marqueurs cognitifs du TDAH, de faciliter le développement de stratégies thérapeutiques ciblées sur des

mécanismes cognitifs précis, d'améliorer la compréhension de la fatigue cognitive dans un contexte pathologique.

Pour arriver à la convergence entre l'impulsivité décrite dans le TDAH et celle dans les choix intertemporels caractérisant la fatigue cognitive, nous commencerons par exposer le développement nosographique du TDAH et par objectiver que l'impulsivité cognitive était une caractéristique majeure et décrite depuis longtemps. Cette thèse concernant les sujets TDAH adultes, nous détaillerons le diagnostic chez l'adulte et ses difficultés principalement dues à des biais de mémoire et des facteurs confondants. Il n'y a pas actuellement de test diagnostic objectif et normé. Dans la seconde partie nous recenserons les déterminants étiologiques génétiques, neuronaux et environnementaux qui sont impliqués dans le développement et le maintien du trouble. Dans la troisième partie, nous étudierons l'impulsivité, ses substrats neurobiologiques dans le TDAH et ses conséquences, notamment dans les choix intertemporels. L'avant-dernière partie décrira le paradigme de fatigue cognitive chez les sujets sains dans une approche de la théorie de la prise de décision. Nous synthétiserons ces données en un modèle à explorer pour mettre en évidence les signatures neurales possibles de l'impulsivité dans le TDAH.

Première partie : Observations nosologiques historiques du TDAH

Chapitre 1 : Un trouble psychiatrique ancien ?

Des études scientifiques nombreuses décrivent le TDAH depuis le XIX^e. La littérature est une fenêtre d'observation des siècles le précédant. La littérature citée suggère que le syndrome existait, mais qu'il ne constituait pas un trouble dans le sens où il n'entraînait pas de dysfonctionnement majeur. Pour notre sujet, l'intérêt de cette recherche synthétique est de conforter les hypothèses pathogéniques supposant l'interaction avec l'environnement.

Dans la littérature antique jusque dans la littérature contemporaine, les troubles psychiatriques ont une place importante puisqu'ils dérangent ou subjuguent, et parce qu'ils sont des caricatures de personnalités que les écrivains aiment à dépeindre. Contrairement à la schizophrénie (Louis Lambert, Balzac, 1832), aux troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (De la superstition, Plutarque, 100 ap. J.-C.), aux troubles bipolaires (Correspondance de Gustave Courbet), à la dépression (Les souffrances du jeune Werther, Goethe, 1776) il n'y a pas de recensement de TDAH dans les littératures narrative, théâtrale, épistolaire ni argumentative des époques antique à classique.

Il y a des étourdis décrits dans les *Œuvres des Trente caractères* de Théophraste, *Œtouriö* de Molière et *Ménalque* de *Les Caractères* de La Bruyère. Ces *Œuvres* ont connu un succès en leur temps qui laisse supposer que le type humain décrit était familier des publics de l'Antiquité et du XVII^e siècle. Elle souligne la gravité de troubles attentionnels chez ces étourdis. En revanche ils ne sont ni impulsifs ni hyperactifs. Les références ne sont pas aussi nombreuses et les descriptions plus discutables que pour d'autres troubles psychiatriques.

C'est Lélie, anti-héros de *Œtouriö* de Molière qui serait la figure représentant le mieux le TDAH. On retrouve, dans son caractère dont on se moque, de l'impulsivité et des troubles attentionnels. En reparlant d'expériences négatives anciennes, Lélie dit *Je suis aveugle à tout,*

sourd à quoi que ce soit, montrant ce que les hyperactifs sont pour leur entourage, tant ils ont de mal à bénéficier de leurs erreurs et des conseils. Il confie ensuite «Je suis un chien, un traître, un bourreau détestable. Indigne d'aucun soin, de rien faire capable» décrivant la mauvaise opinion de soi qu'ont les patients qui en sont atteints (Bange, 2009).

Peu de descriptions probantes sont retrouvées. Les phénotypes retrouvés associent un trouble attentionnel et une impulsivité. Ces personnages sont peints selon la subjectivité des auteurs, qui ne se posent pas la question des troubles favorisant la répétition d'erreurs sans que des solutions efficaces ne soient trouvées. Ils décrivent et jugent les comportements mauvais ou inadaptés.

L'absence d'étayage historique ou de longue histoire du TDAH est un argument qui ne doit pas le remettre en cause mais qui doit alimenter la réflexion à propos de l'émergence de ce trouble.

Chapitre 2 : Développement du diagnostic

L'objectif de cette partie n'est pas de développer de façon exhaustive l'histoire du TDAH, mais d'exposer le fait que les troubles attentionnels et l'impulsivité étaient les symptômes qui avaient été d'abord mis en évidence. Une fatigue mentale excessive lors des activités nécessitant les fonctions exécutives est aussi décrite précocement.

1.2.1 Aspect social de l'instabilité

Au XVIII^e siècle, à l'occasion de recherches sur les capacités d'attention, Crichton a décrit des excès ou des défauts d'attention. Il décrit un type de trouble attentionnel dans lequel la rapidité d'épuisement de la capacité d'attention et la distractibilité sont majeurs. Il le qualifie d'incapacité chronique (innée), amenant des difficultés d'adaptation observables (Crichton, 1798).

Au début du XX^e siècle, l'enfant distrait devient une question de santé publique. La société redoute les enfants idiots. L'hygiénisme s'oppose à l'alcoolisme, dont les enfants portent les séquelles du syndrome d'alcoolisation fœtale. Certains médecins prescrivent alors,

paradoxalement, des vins psychotoniques aux nourrissons et aux enfants. Ce sont les premiers psychostimulants. En 1903, le Coca-Cola, dont la recette originale est fortement inspirée du Vin de Mariani de 1863, est distribué quotidiennement dans les classes aux Etats-Unis. La distraction sévère devient un centre d'intérêt scientifique.

H. Hoffmann en Allemagne décrit des enfants « instables » sans émettre d'hypothèse sur la cause. Il écrit une histoire illustrée sur un enfant « Phil, l'agité » (Hoffmann, 1854). Le diagnostic d'instabilité fait son apparition à une époque où la psychiatrie infantile n'a pas émergé comme discipline autonome de la psychiatrie de l'adulte. Ainsi, le terme « instabilité » est utilisé à la fois à propos de l'enfant et de l'adulte. Elle fait référence à un idéal d'adaptation, et prend peu en compte la notion de souffrance subjective.

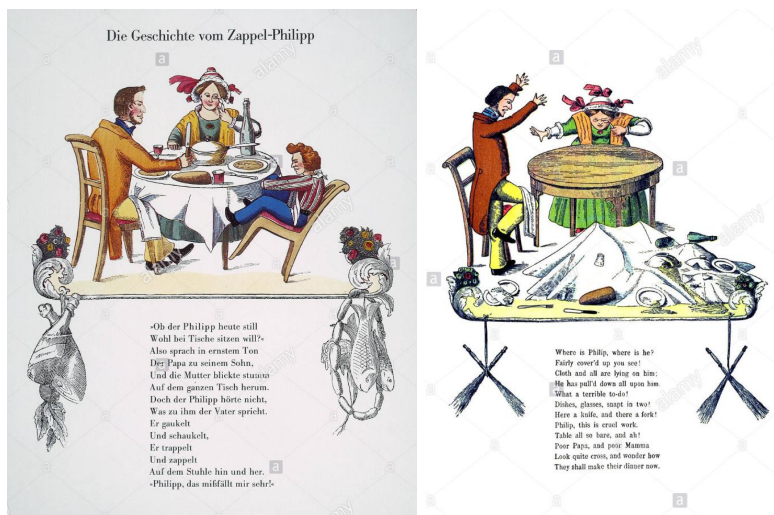


Image 1: Der Struwwelpeter 1845, par Heinrich Hoffmann. Histoire illustrée d'un enfant instable.

Bourneville, en France, institutionnalise les soins médico-psychologiques pour les enfants atteints de troubles mentaux. Son observation l'amène à considérer un type d'enfants avec difficultés scolaires « ayant une mobilité intellectuelle et physique extrême et constante ». Ce sont pour lui les conséquences d'une forme légère d'arriération mentale ou d'une faiblesse de caractère et il fonde le concept d'instabilité neuro-motrice. Il distingue les difficultés d'attention soutenue et sélective, l'impulsivité et l'hyperactivité (Bourneville, 1897).

Still, inspiré par le darwinisme social, décrit le cas de 20 enfants présentant « un défaut anormal de contrôle moral » sans déficience intellectuelle ni maladie organique. Il attribue les symptômes déficitaires attentionnels à un trouble neurologique sous-tendu par une prédisposition biologique. Il distingue donc ce type d'enfants de ceux atteints d'idiotie. Paul-Boncour et Philippe (Philippe, 1907) étayent l'instabilité mentale comme une entité clinique

distincte qui regrouperait divers signes constants du registre cognitif et comportemental et qui ne pourrait être expliquée par un autre trouble mental associé. La description actuelle du TDAH y trouve ses sources.

En Allemagne le diagnostic de « Haltlosen » correspond aux instables de la nosographie française. Kraepelin en donne cette description : « Ce qui les révèle c'est leur incapacité à un travail dans la durée et dans le fond. Ils commencent avec beaucoup de zèle mais leur élan retombe très vite, ils sont distraits, se dispersent, perdent l'envie, se laissent aller à des négligences et à des fautes grossières » [Kraepelin, 1909].

1.2.2 Psycho-organicité de l'instabilité : causes constitutionnelles et acquises

L'approche descriptive des troubles mentaux de l'enfant est modifiée par H. Wallon qui s'attache à une méthode d'analyse multidimensionnelle et comparative. Il reconnaît l'importance des influences exercées par l'environnement dans la genèse du trouble. Par exemple les carences des femmes enceintes sont suspectées comme facteur de risque. Il l'inclue dans une nosographie plus large : le syndrome d'instabilité de l'enfant [Wallon, 1925] et classifie le TDAH comme un trouble neurologique.

Jusqu'à-là le syndrome d'instabilité est décrit dans différents continents, à travers 2 siècles, comme un manque de contrôle cognitif avec des manifestations comportementales, et a une étiopathogénie associant inné et acquis.

Les différents modèles de l'« instabilité » de Dupré (1907), Heuyer (1914), Wallon (1925) et Abramson (1930) se sont intéressés à l'impact de l'immaturité du développement cérébral associé à des composantes motrices, cognitives et affectives.

Malgré les hypothèses plurifactorielles suggérées, et à partir de la thèse de Abramson (1940) consacrée aux évaluations psychométriques comparatives entre enfants et adolescents instables et normaux, la position française se dessine en fixant l'acceptation psychologique de l'instabilité infantile. La cause du trouble est recherchée dans un défaut du développement affectif, lequel conditionnerait tous les autres troubles associés dont un déficit cognitif. La scission entre trouble du développement psychologique et trouble du développement neurologique s'illustre chez Heuyer et Lebovici (1951). Ils prennent en considération les principes sémiologiques de la métapsychologie freudienne : les dimensions de l'inconscient et les conflits psychiques. L'instabilité est rapportée à deux déterminants causaux : « un ensemble

de conditions de vie défectueuses et insécurisantes et des expériences de séparation précoce ou durable ».

C'est à cette période que la conception de l'hyperactivité diverge entre l'Europe et les Etats-Unis, entre une conception psychopathologique et une conception de lésion neurologique. Outre-Atlantique, l'hypothèse initiale du « Brain Damage Syndrom » est que des lésions cérébrales minimales sont la cause ; les examens neuro-anatomopathologiques retrouvent peu d'arguments. L'hypothèse suivante est approfondie : le trouble est causé par des déficits fonctionnels minimes.

1.2.3 Le méthylphénidate pour l'amélioration attentionnelle cède sa place à l'hyperkinésie

En 1937 est découverte une amphétamine ayant un effet positif chez les enfants ayant un syndrome d'instabilité. En 1944 est commercialisé le premier traitement psychostimulant : le méthylphénidate (MPH) (cf. figure 1) Il apparaît dans le dictionnaire du Vidal en 1959. Il est recommandé pour les troubles dysattentionnels de l'enfant en âge scolaire. Il sera abandonné dans les années 1970 lorsque l'hyperactivité motrice prendra la place de l'impulsivité et des troubles attentionnels.

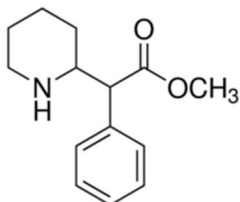


Fig. 1 : formule du méthylphénidate, synthétisée par le chimiste Panizzon à Bâle. Le nom commercial provient du prénom de son épouse Marguerite (qu'il surnommait Rita). Ils l'utilisèrent comme stimulant.

La domination du behaviorisme et de la neurologie inspire le concept d'hyperkinésie (introduit par Dopchie en 1968) qui remplace les autres nosographies et qui place l'hyperactivité en critère majeur. La notion d'hyperkinésie, contrairement à l'instabilité, vient de la neurologie et s'appuie sur les travaux anglo-saxons concernant spécifiquement les enfants. Ainsi, les études sur l'instabilité et l'hyperkinésie n'adoptent pas les mêmes méthodes, la première conservant une connotation de pathologie sociale, la seconde privilégiant l'abord de l'enfant en tant qu'organisme physiologique [Micouin, 1988]. Elle fait référence à un idéal de maturation

physiologique et ne prend que peu en compte la souffrance subjective. Le Syndrome hyperkinétique de l'enfant figure dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder second edition (DSM-II, 1974), stimulant par l'effet de nouveauté une série d'études cliniques et de construction d'échelles d'évaluation des symptômes d'hyperactivité.

L'impact du paradigme psychanalytique et l'intégration progressive récente des modèles neurobiologiques a conduit à une approche française originale durant la seconde partie du XX^e siècle tenant compte des facteurs psychiques et affectifs sous-jacents aux symptômes attentionnels et comportementaux.

1.2.4 Définition actuelle : la triade symptomatique

Les études neuropsychologiques de Douglas (1972) objectivent des déficits dans le maintien de l'attention et dans le contrôle de l'impulsivité par des tests cognitifs (vigilance, attention). Il retrouve des variabilités des performances en fonction des conditions expérimentales. Ses études de suivi longitudinales montrent la persistance des troubles de l'attention et de l'impulsivité à l'adolescence (alors que l'hyperactivité diminue).

Le trouble est nommé « Déficit de l'attention » dans le DSM-III (1980). Le déficit attentionnel, comme trouble cognitif, est pris en compte et est le symptôme pilier du trouble. La seconde édition du DSM-III (1987) décrit le « THADA : trouble d'hyperactivité avec déficit d'attention » comme une pathologie neurodéveloppementale caractérisée par :

- ▶ un déficit de l'attention
- ▶ une impulsivité
- ▶ une hyperactivité

L'acronyme TDAH est d'un usage plus récent : c'est la traduction de l'anglais ADHD apparu officiellement dans le DSM-IV.

1.2.5 Développement du diagnostic du TDAH adulte

Au début du XIX^e il est reconnu que les graves difficultés attentionnelles chez l'enfant « Haltlosen » peuvent subsister chez l'adulte [Kraepelin, 1909]. J. Philippe et G. Paul-Boncourt (1905) observent que le devenir des patients à l'âge adulte est souvent marqué par des difficultés professionnelles et sociales. Elles seraient les conséquences du défaut de maturité entraîné par

le trouble lors de l'enfance. La thèse de Abramson a un chapitre décrivant la proportion importante de dysfonctionnements chez l'adulte et les modifications cliniques de la symptomatologie. Elle précise qu'ils « aiment le cinématographe et qu'ils y sont calmes », montrant que les troubles attentionnels et d'impulsivité physique varient en fonction de l'environnement. Elle justifie une entité nosographique puisque c'est « un cas inclassable n'entrant dans aucun cadre connu de névrose ou de psychose ». Elle décrit les facteurs sociologiques exerçant une pression : « un nombre croissant d'individus peinent à s'ajuster aux complications de la vie sociale qui demande une souplesse d'adaptation de plus en plus grande ». Elle conclut que l'évolution de la société favorise l'augmentation non pas des adultes instables mais de ceux qui sont mis en difficulté.

L'idée de la persistance du trouble chez l'adulte s'estompe brutalement en Europe et aux Etats-Unis en 1950. La théorie est alors que le trouble disparaît à l'adolescence.

C'est une étude longitudinale de 1979 qui objective l'absence de guérison après l'adolescence. Les traits d'impulsivité persistent chez un tiers de ces jeunes adultes, associés à un niveau d'éducation plus faible, des accidents de la voie publique et des mouvements géographiques plus nombreux. Elle force la nécessité d'avoir un cadre diagnostique pour les adultes qui apparaît sous le nom de TDAH dans le DSM-III [Weiss, 1979]. La première étude épidémiologique européenne du TDAH chez l'adulte est très tardive [Rasmussen, 2000]. Elle compare des sujets TDAH de 22 ans, dont le diagnostic avait été fait dans l'enfance et naïfs de traitement, à des congénères sains et mesure 4,5 fois plus d'acte d'infraction pénale, d'abus d'alcool, de dyslexie et de faible niveau d'instruction chez les sujets adultes avec un TDAH.

Chapitre 3 : Diagnostic du TDAH chez le sujet adulte

Le diagnostic du TDAH chez l'adulte ayant été reconnu depuis peu de temps, les consensus de prise en charge diagnostique sont récents. Il n'y a pas de recommandation HAS pour la prise en charge du TDAH des adultes.

Les principales exigences du diagnostic sont que des symptômes du TDAH soient apparus dans l'enfance et que les traits caractéristiques aient persisté depuis et jusqu'au jour de l'évaluation. Les symptômes doivent avoir un retentissement significatif clinique ou psycho-social, et être présents dans au moins deux domaines de la vie courante.

Le diagnostic s'articule autour de quatre axes : un diagnostic rétrospectif, qui tend à valider a posteriori la présence effective du trouble dès l'enfance ; une évaluation diagnostique par la clinique, des échelles et un bilan neuropsychologique; une élimination des diagnostics alternatifs ; une évaluation du retentissement psycho-médicosocial pour orienter les décisions thérapeutiques.

1.3.1 Critères selon le DSM-5

Le DSM-5 qui caractérise le trouble chez l'adulte, le définit comme :

- A-** Un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité qui interfère avec le fonctionnement ou le développement, et caractérisé par (1) et/ou (2) :
- **1) Inattention** : au moins 5 des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a directement des conséquences négatives sur les activités sociales et académiques/professionnelles :

a) souvent, ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans ses devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités	Ex. : mal lire une question, écrire sans s'auto-corriger, ne pas signer un chèque, remettre un travail incomplet.
b) souvent, a du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux	Ex. : perdre le fil de sa lecture, d'une conversation ou d'un cours.
c) souvent, semble ne pas écouter quand on lui parle personnellement	Ex. : avoir l'air distrait, « dans la lune ».
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 (cela n'est pas dû à un comportement d'opposition ni à une incapacité à comprendre les consignes)	Ex. : perdre le fil en cours d'exécution, s'éparpiller pendant la tâche, abandonner avant d'avoir terminé.
e) souvent, a du mal à organiser ses travaux ou ses activités	Ex. : avoir de la difficulté à accomplir des tâches séquentielles et à maintenir un système d'organisation, être désordonné et désorganisé, gérer son temps avec difficulté, être en retard.
f) souvent, évite, a en aversion ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (comme le travail scolaire ou les devoirs à la maison)	Ex. : fonctionner à la dernière minute, pour le travail scolaire ou de bureau, pour commencer ou terminer la rédaction de rapports, remplir les formulaires, faire ses comptes ou tout autre type de « paperasse ».
g) souvent, perd les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (ex. : jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres ou outils)	Ex. : perdre ou égarer son matériel scolaire ou ses documents de travail, ses lunettes, ses crayons, son agenda, son téléphone cellulaire, son porte-monnaie, ses clés, ses outils.
h) souvent, se laisse facilement distraire par des stimulus externes	Ex. : être facilement distrait par les bruits, les conversations, les stimulus visuels, les messages électroniques (textos, réseaux sociaux). Éprouver des difficultés à ne pas s'égarer dans ses propres idées, phénomène touchant particulièrement les grands.
i) oublis fréquents dans la vie quotidienne	Ex. : ne pas se rappeler la tâche en cours ou à faire, ne pas rappeler les gens, oublier de faire un achat, de payer les comptes à temps ou de se présenter à un rendez-vous.

Remarque : les symptômes ne doivent pas être seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, hostilité, ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions.

- **2) Hyperactivité et impulsivité** : au moins 5 des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif direct sur les activités sociales et académiques/professionnelles :

a) souvent, remue les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège	Ex. : pianoter avec les doigts, tortiller une mèche de cheveux, jouer avec son stylo, remuer les pieds, bouger, se tortiller ou se balancer sur son siège, fredonner.
b) souvent, se lève en classe ou dans d'autres situations où il est censé rester assis	Ex. : quitter sa place en classe, se lever de son poste de travail.
c) souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'impatience motrice)	Ex. : bouger de façon excessive lorsque ce n'est pas approprié : le besoin de courir, de grimper des plus jeunes peut se transformer en grandissant en une sensation d'agitation interne ou de bougeotte inconfortable.
d) souvent, a du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir	Ex. : a un besoin d'être en action ou par une difficulté à tolérer les activités plus calmes ou passives.
e) souvent, est « sur la brèche » ou, souvent, agit comme s'il était « monté sur ressorts »	Ex. : présenter un inconfort net en cas d'immobilité prolongée, comme à l'école, au restaurant, au cinéma ou dans une réunion. Donner l'impression d'être pressé, agité ou « être difficile à suivre ».
f) souvent, parle trop	Ex. : parler de façon excessive ou d'un ton qui peut être fort ou dérangeant.
g) souvent, laisse échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée	Ex. : répondre avant la fin de la question, compléter les phrases ou couper la parole dans une conversation.
h) souvent, a du mal à attendre son tour	Ex. : être très impatient dans une file ou dans le trafic.
i) souvent, interrompt les autres ou impose sa présence (ex. : fait irruption dans les conversations ou dans les jeux)	Ex. : se mêler aux conversations, s'imposer ou prendre la place des autres dans des jeux ou des activités, utiliser les objets d'autrui sans leur permission.
Les exemples suivants sont aussi des comportements impulsifs, mais ne sont pas inclus dans un critère spécifique : agir ou prendre des décisions sans réfléchir aux conséquences ultérieures, comme traverser la rue sans regarder, parler ou acheter impulsivement, accepter ou quitter impulsivement un emploi.	

(les critères a) à f) sont des critères d'hyperactivité et de g) à i) d'impulsivité)

Remarque : les symptômes ne doivent pas être seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, hostilité, ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions.

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

- C-** Certains des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité sont présents dans deux ou plus de deux types d'environnement différents (ex : à la maison, l'école, ou le travail ; avec des amis ou des relations ; dans d'autres activités)
- D-** On doit clairement mettre en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel et de la qualité de vie
- E-** Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'une schizophrénie, ou d'un autre trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif, trouble de la personnalité, intoxication par une prise de substance ou son arrêt)

La sévérité de ces groupes de symptômes permet de définir trois **sous-groupes de TDAH**:

- TDAH avec inattention prédominante : 20-30%. Si, pour les 6 derniers mois, le critère A.1) est rempli, mais pas le critère A.2)
- TDAH avec hyperactivité/impulsivité prédominante : inférieur à 15%. Si, pour les six derniers mois, le critère A.2) est rempli, mais pas le critère A.1).
- TDAH mixte : 50-75%. Si à la fois les critères A.1) et A.2) sont remplis pour les six derniers mois

Il y a également des **caractérisations** qui ont un intérêt pour les décisions thérapeutiques :

- Etat du TDAH :
 - o En rémission partielle : les critères de TDAH ont été remplis dans le passé mais sont moins présents ces 6 derniers mois. Il persiste néanmoins une détérioration du fonctionnement social et professionnel
 - o Persistant : les symptômes étaient présents les 6 derniers mois
- Sévérité du TDAH : léger, modéré, sévère (évaluation subjective)

1.3.2 Difficultés diagnostiques

Il y a deux difficultés pour le diagnostic. Puisque le TDAH chez l'adulte est un état chronique qui débute dans l'enfance, il est nécessaire d'évaluer les symptômes, l'évolution et le degré de retentissement associé dans l'enfance à l'aide d'un entretien rétrospectif sur les comportements d'alors. Il y a un biais de mémorisation. Autant que possible, les informations recueillies auprès du patient doivent être complétées par des informations données par des personnes qui ont connu le patient enfant (habituellement ses parents ou des proches). La seconde est que l'expression des symptômes se modifie à cause du développement dynamique, de mécanismes compensatoires opérants et que les comorbidités peuvent les modifier ou les masquer.

Les stratégies compensatoires favorables sont le développement d'un esprit original et créatif et des aménagements pseudo-obsessionnels. Certains sujets développent une rigueur et une fermeté qui leur permettent de compenser leurs difficultés attentionnelles. De l'autre côté, les compensations délétères sont les habitudes d'abus de substances psychotropes à visée anxiolytique, euphorisante, hypnotique ou favorisant l'attention. On les retrouve dans les comorbidités.

Les comorbidités sont présentes chez 80% des patients adultes (Kessler, 2006). On liste des troubles de la maîtrise des impulsions, des troubles de la personnalité, des troubles anxieux (47 %), des troubles de l'humeur (38,3 %), des troubles du sommeil (30%), des abus de substance et des addictions (18 %), des troubles d'apprentissage (de 20 % à 60 %) (Kooij 2012 ; Ornstein 2009 ; Pliszka, 2000). Il y a enfin le constat de la comorbidité avec les troubles du spectre autistique (TSA). On retrouve dans le TSA et le TDAH un défaut d'attention, une hyperkinésie, une impulsivité, des troubles des apprentissages (Mayes et al., 2011 ; Gillberg, 2009 ; Hartley, 2009). Une revue de la littérature suggère que 20 à 50% des personnes TDAH présentent plusieurs critères de TSA (surtout pour les aspects communicatifs et sociaux, très peu pour les comportements stéréotypés) et que 30 à 80 % des personnes avec un TSA présentent un syndrome TDAH (Rommelse, 2011).

L'évaluation spécialisée et systématisée est ainsi importante. En France elle est confiée à des services spécialisés. L'évaluation devrait idéalement comprendre l'utilisation d'outils et d'échelles diagnostiques validés visant à évaluer les symptômes et déficits liés au TDAH. Il pourra s'agir notamment des questionnaires suivants : ACDS, CAADID, CAARS, DIVA 2.0. (Ramos-Quiroga, 2016 ; Pettersson, 2015). Pour les symptômes actuels, l'auto-questionnaire le plus souvent utilisé est l'ASRS checklist (ADHD Self report symptoms checklist, 18

questions, cf. Annexe 1). Pour les symptômes de l'enfance, les auto-questionnaires rétrospectifs utilisés sont l'Inventaire des symptômes du TDAH ou la SNAP-IV-26. (cf. Annexe 2). Il est utile d'interroger également le conjoint, et les parents du sujet pour la petite enfance et pour vérifier la présence d'antécédents familiaux de TDAH.

Deuxième partie : Les déterminants du TDAH

Aujourd'hui, le TDAH est considéré comme un trouble psychiatrique multifactoriel, basé sur la prédisposition génétique, l'interaction avec l'environnement et la déréglementation neurobiologique conduisant à un déficit dysexécutif et dysattentionnel qui contribue aux troubles spécifiques typiques du TDAH. La troisième partie de la thèse sera focalisée sur certaines facettes du TDAH comportementales et fonctionnelles. Cette partie recense les causes étiopathogéniques notamment celles ayant favorisées son émergence.

2.1 Déterminants génétiques

Avec des estimations de l'héritabilité d'environ 0,7 , le TDAH est considéré comme l'une des affections psychiatriques les plus héréditaires (Faraone, 2001). L'héritabilité comprend l'ensemble des facteurs génétiques additifs, c'est-à-dire le poids des différents gènes, de leur interaction mutuelle et de leur interaction avec l'environnement. Dans les études de jumeaux, le reste de la variance est essentiellement attribuable à l'environnement non partagé. Aucun facteur de risque n'a été mis en évidence puisqu'il n'y a pas d'association significative avec un ou des gènes. Son développement est probablement secondaire à l'interaction entre de multiples variantes du risque génétique de faibles effets (Thapar, 2003).

2.1.1 Etudes d'association

Les études d'association montrent que des gènes impliqués dans différents systèmes sont associés (Purper-Ouakil, 2010) :

- Système dopaminergique : DRD4 et DRD5 qui sont des récepteurs dopaminergiques, le transporteur DAT1 et la DBH qui est une enzyme responsable de la conversion de la dopamine en noradrénaline
- Système sérotoninergique : Récepteur de la sérotonine HTR1B et le transporteur 5HTT

- Système noradrénergique : pas de méta-analyse
- SNAP25, qui est régulateur de l'exocytose des neuromédiateurs
- CHD13, qui est une protéine agissant comme un régulateur négatif de la croissance des axones au cours de la différenciation neuronale

Les polymorphismes associés au TDAH ne rendent compte que d'une faible proportion de la variance du phénotype. L'étude collaborative IMAGE ne montre pas d'association au-delà du seuil de significativité défini pour les études d'association sur le génome entier ($p < 5 \times 10^{-8}$) (Kuntsi, 2006).

2.1.2 Etudes de criblage du génome

Ces études examinent de nombreux marqueurs de l'ADN pour déterminer si certaines régions chromosomiques sont plus souvent partagées par des membres atteints dans les familles TDAH. Une méta-analyse d'études montrant des données convergentes pour certaines régions (5p13, 9q22 et 16q23) sans liaison statistiquement significative, a mis en évidence une liaison significative pour une région de 64 à 83 Mb sur le chromosome 16 [Zhou, 2008].

Une discordance entre héritabilité élevée et faible proportion de risque attribuable aux gènes identifiés dans les études d'association, notamment celles qui concernent le génome entier, est identifiée dans le TDAH. Les recherches à l'échelle du génome n'ont pas encore identifié un seul gène candidat grâce à des tests « sans hypothèse » (Franke, 2009), probablement à cause des tailles d'échantillon insuffisantes à ce jour.

2.1.3 Mécanismes épigénétiques

Dans les maladies neuropsychiatriques, il y a l'intervention de mécanismes moléculaires liés à l'empreinte parentale génomique en rapport avec des modifications chromatinienne entraînant des modifications d'expression des gènes [Tsankova, 2007].

Les modifications épigénétiques liées au remodelage de la chromatine qui ont été identifiées dans certaines maladies neuropsychiatriques ainsi que dans l'addiction n'ont pas été documentées dans le TDAH [Mill, 2008].

2.1.4 Etudes gènes – environnement

Il est admis que le TDAH, comme trouble complexe, se développe à la suite d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Cependant il n'existe actuellement pas de réplication des effets d'interaction entre les gènes et l'environnement (GxE) et l'hétérogénéité des essais empêche une analyse groupée des effets (Nigg et al. 2010).

Plutôt qu'une interaction, des modèles de corrélation gène ó environnement sont étudiés. Par exemple, les gènes peuvent déterminer les types d'environnement auxquels une personne est exposée (y compris la qualité de la parentalité reçue), tandis que l'expérience environnementale peut également influencer l'expression des gènes (Rutter et al. 2006).

2.1.5 Etudes pharmacogénétiques

Elles se sont principalement centrées sur les polymorphismes des gènes dopaminergiques. Le rôle des catécholamines dans les syndromes hyperkinétiques de l'enfant a été mis en avant dès les années 1970, après la découverte de l'effet thérapeutique des psychostimulants. Le méthylphénidate augmente ainsi la concentration de dopamine dans la fente synaptique par l'intermédiaire du blocage du transporteur de la dopamine. Le VNTR (variable number of tandem repeat) 3'UTR du gène DAT1 (SLC6A3) a été le premier polymorphisme impliqué dans l'efficacité du méthylphénidate. [Winsberg, 1999]. Son génotype 10-R/10-R (R pour répétitions) est associé avec une réponse thérapeutique moindre [Purper-Ouakil, 2008]. Bien que moins étudiés, d'autres polymorphismes tels que le VNTR DRD4*7 (dopamine D4 receptor), seul [McGough, 2006] ou en interaction avec le variant L de la région promotrice du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) [Seeger, 2001], ont été associés à la réponse au méthylphénidate.

Les approches neurobiologiques du TDAH vont dans le sens d'une hétérogénéité étiologique du trouble. Si les facteurs génétiques y tiennent une place importante, les données actuelles sont en faveur de l'existence de locus multiples, chacun associé à un risque faible, mais aussi d'effets génétiques additifs et d'interactions gène-gène et gène-environnement. La recherche s'est jusqu'ici concentrée sur les gènes impliqués dans la signalisation de la dopamine et de la noradrénaline (Brookes., 2006) ou dans le neurodéveloppement et la croissance neuronale (Poelmans, 2011).

2.2 Modèles animaux

Il y a de nombreux modèles animaux, dont 9 validés pour leur critères isomorphes et prédictifs. (Van der Kooij, 2007).

L'hyperactivité est obtenue par différentes modifications génétiques. Elles impliquent les récepteurs dopaminergiques, noradrénergiques et nicotiques. Celle du transcrit du gène DAT1 codant le transporteur de la dopamine (rat spontanément hypertensif SHR) entraîne des taux réduits de facteurs neurotrophiques ont été observés (Fumagalli, 2003) et des synapses dopaminergiques hyperfonctionnelles (Sagvolden, 2000). Le knock-out du gène Snap-25 (souris Snap25^{-/-}) entraîne des synapses noradrénergiques hyperfonctionnelles [Heyser, 1995]. L'invalidation KO du gène DAT codant le transporteur de la dopamine entraîne des synapses dopaminergiques hypofonctionnelles avec libération phasique [Gainetdinov, 2000]. Le KO de la sous-unité bêta-2 des récepteurs nicotiques (souris bêta-2^{-/-}) modifie les récepteurs nicotiques pré-synaptiques dont l'ouverture facilite la libération phasique de la dopamine [Besson, 2008]. Ces modifications entraînent une hyperactivité et une impulsivité chez les rongeurs.

Cependant, la description phénotypique des animaux reste parcellaire et la réponse aux psychostimulants est variable.

2.3 Mécanismes neurobiologiques

Les deux hypothèses neurobiologiques sont des déficits dopaminergiques et noradrénergiques. L'ensemble des données suggère une base neurobiologique plus complexe, dépassant ces hypothèses exclusives et impliquant une diversité de cibles moléculaires.

2.3.1. Hypothèse dopaminergique et théorie de l'apprentissage

Cette hypothèse neurobiologique était la première. Elle suit le constat de l'efficacité du chlorhydrate de méthylphénidate qui est pro-dopaminergique. En bloquant le transporteur de la dopamine qui est son principal mécanisme d'élimination synaptique, il augmente la concentration de dopamine dans la fente synaptique et améliore l'affinité pour ses récepteurs.

L'augmentation de l'activité dopaminergique dans le cortex préfrontal par l'administration d'inhibiteurs de la monoamine oxydase B était associée à une amélioration de l'impulsivité chez les rats SHR (Boix, 1998). La déplétion artificielle de dopamine chez les rats nouveau-nés était associée à une hyperactivité et à une réduction des neurones épineux dans le noyau accumbens (Gonzalez-Burgos, 2010).

En imagerie fonctionnelle, l'augmentation de la dopamine extracellulaire est plus importante après l'exposition à un stimulus environnemental saillant qu'après un stimulus neutre. Ceci documente la dépendance au contexte des effets du MPH. L'hypothèse proposée par les auteurs serait que l'augmentation extracellulaire de dopamine au niveau des neurones striataux diminuerait leur activité de base aléatoire et permettrait aux afférences cortico-striatales liées aux stimulus pertinents d'être plus efficaces [Volkow, 2005]. Des études électrophysiologiques chez l'animal suggèrent que la dopamine diminue le « bruit » et augmente le rapport signal pertinent/bruit de fond au niveau des neurones glutamatergiques du cortex préfrontal via l'activation des récepteurs D1 [Brennan, 2008].

La théorie de l'apprentissage découle de ces conclusions mettant en évidence une hypodopaminergie. Elle suggère que les processus de renforcement dépendants de la dopamine sont moins efficaces, entraînant une mauvaise extinction du comportement automatique (Johansen, 2009 ; Sagvolden, 2005). Ceci favorise des changements fréquents de comportements décrits comme la conséquence de mauvaises fonctions exécutives ou comme une désinhibition de la réponse non-adaptée (Barkley, 1997). Si elle propose une explication pathogénique à un défaut d'inhibition d'une réponse comportementale non-adaptée au contexte, elle exclut le trouble attentionnel et l'hyperactivité.

2.3.2. Hypothèse noradrénergique et hyperstimulation du colliculus supérieur

L'hypothèse noradrénergique était initialement génétique (Biederman, 1999). Le système noradrénergique est associé à la modulation de l'attention, la vigilance, la veille et des fonctions exécutives. L'activation noradrénergique affecte les performances attentionnelles, en particulier le maintien de la vigilance.

La noradrénaline, via les récepteurs postsynaptiques α_2A localisés sur les épines dendritiques des neurones glutamatergiques, augmente l'activité synaptiques du réseau préfrontal. La stimulation des récepteurs α_2A -adrénergiques renforce la connectivité fonctionnelle des réseaux du cortex pré-frontal (CPF), tandis que le blocage des récepteurs α_2 du CPF chez le singe recrée les symptômes du TDAH : altération de la mémoire de travail, une impulsivité accrue et une hyperactivité locomotrice (Brennan, 2008).

Les études neuropharmacologiques et la découverte de l'action thérapeutique des agonistes noradrénergiques ont conduit à élargir l'hypothèse de la seule déplétion dopaminergique incriminée dans le défaut d'inhibition et dans les anomalies du système de renforcement décrits dans le TDAH [Sagvolden, 2005].

Les molécules noradrénergiques telles que l'Atomoxétine et la Guanfacine, améliorent d'une part les capacités attentionnelles et la mémoire de travail via leur action sur le CPF, et facilitent également l'action inhibitrice du CPF sur le cortex moteur et les régions sous-corticales [Easton, 2006]. Des études électrophysiologiques chez l'animal suggèrent que la noradrénaline améliore les « signaux » par l'activation des récepteurs adrénérgiques postsynaptiques α_2A présents dans le PFC et augmente le rapport signal pertinent/bruit de fond au niveau des neurones glutamatergiques du CPF (Brennan, 2008).

L'hypothèse d'une dysrégulation noradrénergique a suggéré l'hypersensibilité du colliculus supérieur comme cause du TDAH (Overton, 2008). Le colliculus supérieur est une structure sous-corticale bilatérale, située sur le toit du mésencéphale, avec une intégration multisensorielle (visuelle, auditive et somatosensorielle), impliquée dans le contrôle de l'attention visuelle. Elle contrôle l'allocation de l'attention visuo-spatiale après intégration multi sensorielle. Elle a comme neuromédiateur la noradrénaline. Les souris avec une mutation *Isl2-EphA3KI* ont une rétinitopie dupliquée au niveau du colliculus entraînant une hyperstimulation visuelle du colliculus (Triplett, 2009) et une accumulation de noradrénaline. La conséquence comportementale est un défaut d'inhibition de la réponse et une augmentation de la distractibilité (Mathis, 2014). Les enfants avec un TDAH ont des saccades oculaires augmentées, que la prise de MPH normalise. Ce modèle d'hypersensibilité visuelle, médiée par un dysfonctionnement noradrénergique dans le colliculus supérieur, entraînant une diminution de l'inhibition de la réponse et une distractibilité est récent et n'a pas été éprouvé chez l'humain.

2.4. Facteurs environnementaux

2.4.1. Facteurs périnataux

Parmi les facteurs périnataux incriminés figurent l'exposition prénatale à l'alcool et aux substances psychoactives illicites, la prématurité et le faible poids de naissance, le stress et les carences alimentaires maternelles pendant la grossesse, l'exposition aux polychlorobiphényles (PCB), à l'hexachlorobenzène et au plomb (Mill, 2008).

2.4.2. Facteurs de stress

Il existe des événements indésirables susceptibles d'entraver le développement cérébral normal pouvant contribuer au développement du TDAH. Le stress (qui est la réponse non spécifique à des circonstances tellement critiques qu'elles n'ont pas pu être contrôlées dans les limites d'adaptation du sujet, entraînant des conséquences psychobiologiques), la séparation précoce ou un environnement social appauvri entraînent une perte dendritique, une réduction de la densité synaptique, une diminution de la neurogenèse hippocampique et une activité réduite du cortex préfrontal pouvant supprimer la réorganisation synaptique dans les circuits fronto-limbiques avec une réduction de la matière grise et une connectivité anatomique réduite (Braun, 2011). Chez le rat, le stress augmente la signalisation de la dopamine dans le cortex préfrontal et le noyau accumbens (Zehle, 2007); elle conduit également à une réduction de l'innervation des fibres dopaminergiques dans le cortex préfrontal chez le rongeur (Braun, 1999).

2.4.3. Environnement familial et parental

Des facteurs psychosociaux ont également été associés au TDAH (attitudes parentales hostiles, dépression maternelle), mais la direction de la causalité n'est pas établie du fait de multiples facteurs confondants. Par exemple l'existence d'un TDAH chez le parent peut influencer son style éducatif en ayant un impact sur leurs compétences parentales; ou que la relation entre le comportement parental et le comportement de l'enfant soit bidirectionnelle et que les parents réagissent au comportement de l'enfant, déterminé génétiquement, de manière à maintenir ou à aggraver le comportement de l'enfant (Johnston, 2007). Il y a une association entre l'existence d'un parent TDAH et l'utilisation de pratiques disciplinaires défavorables et, à des niveaux plus élevés, de chaos familial (Johnston, 2012).

2.4.4. Facteurs diététiques

Des études transversales chez les enfants atteints de TDAH ont observé des carences nutritionnelles en acides gras (Stevens, 1995), en zinc (Arnold et al. 2005) et en fer (Cortese, 2012). Certaines études mesurent des corrélations positives entre la carence nutritionnelle et la gravité des symptômes du TDAH (Konofal, 2004; Arnold, 2005).

Cependant, il n'y a pas suffisamment de preuves à ce stade pour impliquer des carences en tant que facteur causal dans le TDAH. Les résultats des carences nutritionnelles ne montrent pas de résultats cohérents, peut-être en raison de différences méthodologiques entre les études (Thapar, 2013). La question de la cause est importante. Il est difficile de savoir si le régime alimentaire est la cause de carences ou si les nutriments sont métabolisés différemment chez certains enfants atteints de TDAH (Burgess, 2000).

2.5. Retard neurodéveloppemental

La qualification de trouble neuro-développemental repose sur des arguments d'ordres différents. C'était initialement une supposition basée sur l'observation du comportement. Les anomalies sont retrouvées précocement, elles sont anormales uniquement en référence au niveau de développement attendu pour l'âge et elles ne sont pas liées à une lésion cérébrale. « Les anomalies des capacités de contrôle seraient normales si l'enfant était plus jeune » [Kinsbourne, 1973].

Les déficits chez l'enfant sont liés au développement retardé des fonctions cognitives supérieures (Rubia, 2007 ; Castellanos, 2002). Les symptômes du TDAH tendent à s'améliorer avec l'âge chez 20% des patients et à se normaliser chez 40% (Faraone, 2000).

Les études d'imagerie structurelles retrouvent un retard de maturation corticale par rapport aux sujets de même âge. Ce retard est rattrapé à l'âge adulte (Shaw, 2007 ; Rubia 2007) (cf partie 3.1.2).

2.6. Inadaptation à l'évolution sociale, éducative, professionnelle

La composante génétique du TDAH permet de supposer que la triade symptomatique existe depuis plusieurs siècles. La répercussion était discrète parce que la sévérité des symptômes et le dysfonctionnement étaient moindres. C'est un trouble plurifactoriel avec une composante environnementale dont l'empreinte évolue en fonction des sociétés. Le trouble étant chronique, l'inadaptation du sujet à l'environnement ne fait que croître. Ce que je me permets d'appeler pour cette partie un type de fonctionnement cérébral rappelle les variations quantitatives et de qualité d'adaptation étudiées dans « Le Normal et le Pathologique » [Canguilhem]. Nous interrogerons les facteurs ayant favorisé le trouble et son diagnostic.

2.6.1. Des dinosaures à Napoléon

On pourrait imaginer que les TDAH étaient nombreux chez l'humain jusqu'à la sédentarisation des chasseurs-cueilleurs pendant la transition paléolithique-néolithique. L'apparition de la civilisation semble coïncider avec le déclin de leur avantage évolutif. L'appareil d'État et la hiérarchisation de la société ont alors valorisé d'autres caractères plus dociles, coopératifs et mieux organisés. Le DAH serait devenu un T par manque de coïncidence avec les exigences de la société post-révolution industrielle, favorisé par une structure environnementale moins structurante et des distracteurs plus nombreux.

Si il était possible de démontrer leur existence il y a plusieurs siècles, nous observerions que ces sujets se seraient bien intégrés dans une société rurale et agricole. Rêvasser était possible en labourant leurs champs, il était possible de faire une pause spontanée pendant la traite des vaches pour aller tisser un peu de laine. Les plus instables ont trouvé matière à étancher leur soif d'émotions fortes et d'imprévus : une plume de sous-officier de Mousquetaire du roi, une place d'équipage chez Magellan ou l'embarcation sur le Mayflower pour la Nouvelle-Angleterre. Quelques millénaires avant, ils étaient probablement les champions des tribus nomades de chasseur-cueilleur et offraient un avantage par rapport aux groupes ennemis sans personnalités belliqueuses ni créatives. Intuitifs, ils sont capables de faire des choix rapides face à l'imprévu, ils sont adaptables. Ils sont peu sensibles au danger, excités par la chasse, hyperactifs pour la rapidité de leurs réactions. Stimulés par l'action et l'innovation, ils devaient apprécier les changements de lieux ponctués de chasse au mammoth qui leur apportait une pincée d'expériences risquées. Même si c'est une spéculation de l'envisager ainsi, il est nécessaire de le faire puisque la part d'héritabilité du TDAH est importante et ne pourrait être

apparue en quelques décennies. C'est le trouble psychiatrique avec la plus grande proportion de la variance phénotypique expliquée par les facteurs génétiques [Faraone 2005].

A propos des difficultés d'apprentissages, la transmission du savoir et des compétences se faisait alors aux enfants par le contact des adultes. Les enfants apprenaient par des leçons sur le terrain et par imitation. Ces connaissances étaient concrètes et pratiques. Il est probable que ces sujets ne souffraient d'aucun handicap. Jusqu'au XX^e siècle, il n'était pas obligatoire de faire des études pour innover, créer et inventer. Jusqu'au XX^e siècle, tout allait bien pour eux. L'impulsivité, rêverie, absence de stratégie à long terme, concentration difficile face aux tâches non stimulantes, mauvaise tolérance de la hiérarchie, tout cela était peu gênant au paléolithique [Dupagne, 2013].

Le drame commence à la fin du XIX^e siècle. Il a pour nom l'instruction obligatoire pour tous. Elle est un bienfait et un progrès pour la majorité des enfants mais va se dresser comme une épreuve redoutable pour les instables qui vont mal supporter d'être enfermés des heures pour apprendre des savoirs dont l'intérêt immédiat leur échappe. L'école de Jules Ferry est un lieu de découverte et de modernité, ouvrant des horizons aux seules cultures familiales et régionales transmises. Les grands voyages de découverte effectués par les adolescents bourgeois et nobles (Voyage en Italie de Goethe) ne sont plus nécessaires. L'école met fin à l'accès protégé à un savoir global permis par ces voyages ou par les temps passés avec des précepteurs ou des maîtres.

2.6.2. L'instruction obligatoire pour tous

A l'école maternelle, le cahier de correspondance donne à lire "Enfant curieux et éveillé". Tout va bien jusqu'à l'école primaire où on lit "Résultats insuffisants malgré de bonnes capacités, n'arrive pas à se concentrer pendant de longues sessions, dessine tout le temps, est absent, il réinterprète les règles, se pose trop de questions". On peut se poser des questions sur l'école. La pédagogie scolaire incite une structuration du travail, un plan avant l'écriture, une action réfléchie, à ne pas s'écarter du chemin tracé. L'élève doit oublier ses variantes et digressions autour du sujet. Les enseignants attendent de l'élève qu'il donne une réponse qui est celle qu'ils leur ont enseigné. Quand l'hyperactivité physique est associée à l'hyperactivité cérébrale, nos sujets sont alors doublement inadaptés : ne se satisfaisant pas de faire l'école buissonnière par la pensée, ils trahissent leur ennui en ne tenant pas en place. Les troubles de l'attention soutenue, de la planification, de l'inhibition et l'hyperactivité motrice deviennent douloureux.

Dans les matières qui éveillent sa curiosité, ils peinent à ne pas pouvoir approfondir ni expérimenter ce que l'enseignant lui apprend. Ils n'ont aucune motivation pour étudier celles qui ne les intéressent pas. [Bange, 2005]. Les examens exigent que soit récité un savoir dogmatique et livresque qui sont le sommier et le matelas de nos sujets. L'impatience, puis l'ennui, s'installent vite.

Les capacités attentionnelles et leur mémoire de travail déficientes rendent difficile l'apprentissage des leçons. Ils rencontrent une quasi incapacité à apprendre et retenir ce qui ne les intéresse pas, et doivent se contenter de ce qu'ils ont retenu pendant la classe. Du fait de leur mémoire sélective, ils peuvent exceller dans certaines matières et être derniers dans d'autres. Les troubles « dys » (dyscalculie, dyslexie et dysorthographe) souvent associés au TDAH n'ont en revanche pas une origine aussi triviale [Pastor, 2008]. Leur scolarité est chaotique, leurs résultats sont inégaux, leur confiance en eux en est altérée [Sürig, 2016]. Face à la contrainte forte que représente l'école, de nombreux enfants sont qualifiés de TDAH à cause d'une sévérité des symptômes, ce qui ne serait peut-être pas le cas s'ils avaient un apprentissage adapté à leurs caractéristiques.

Les cursus d'études se finissent par un examen. Pendant la scolarité primaire, ce sont les troubles attentionnels plutôt que l'hyperactivité qui prédisent la réussite scolaire à long terme (Figure 2) (Pingault, 2011).

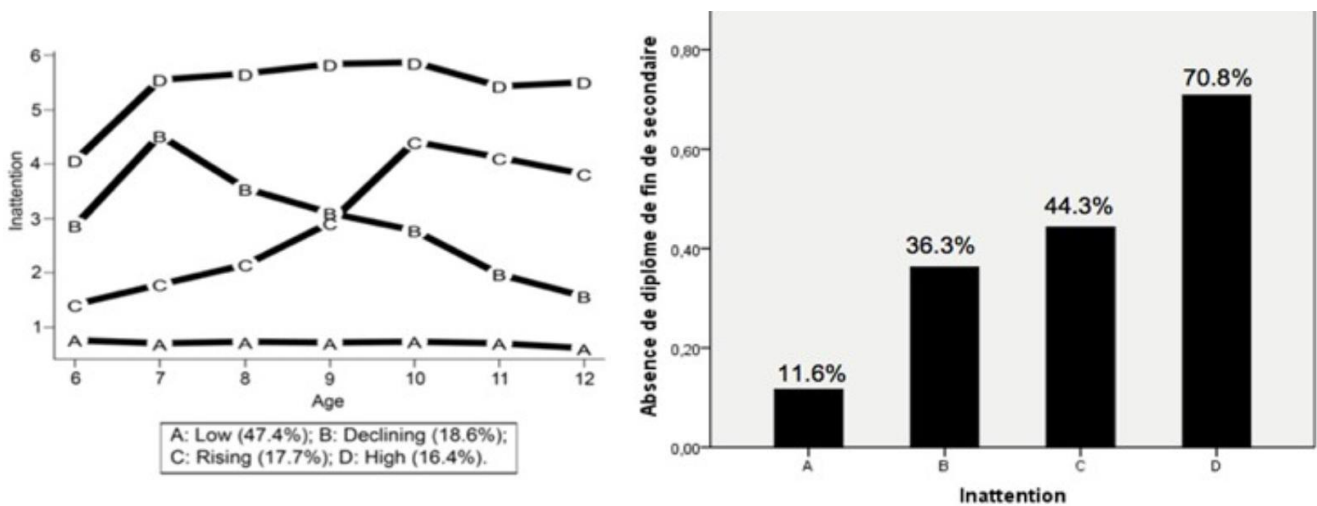


Fig2 : la réussite scolaire est associée à la sévérité du trouble attentionnel, plutôt qu'à l'impulsivité/hyperactivité [Pingault, 2011]

2.6.3. La révolution industrielle

L'évolution des foyers familiaux favorisent la rigidification des troubles. Les deux parents travaillent et les enfants passent de plus en plus de temps seuls chez eux plutôt qu'en groupe. Abramson précisait que les instables étaient calmes devant le cinématographe. Les écrans ont un pouvoir captivant auquel n'échappent pas les sujets avec un TDAH. Ils sont des distracteurs puissants qui pèsent lourd dans la balance des choix, face à du travail scolaire par exemple. L'endurance attentionnelle des sujets avec TDAH y est surprenante puisqu'ils ne s'épuisent pas. Le rythme d'un jeu ou d'un dessin animé laisse peu de temps à l'esprit pour vagabonder. La récompense est instantanée, contrairement aux défis de la vie quotidienne. Le temps, dont ils ont une perception altérée, est virtuel (pour la télévision : Swing, 2010; les jeux vidéo : Han, 2009). L'allié des écrans est internet qui n'impose plus la lecture attentive accompagnée de la pensée lente et réfléchie, qui était une forme d'éducation cognitive car elle favorisait l'exercice des fonctions attentionnelles. Le flux continu d'informations brèves et nombreuses consolide la distractibilité, d'autant que l'information est maintenant reçue et ciblée par l'intelligence artificielle sans que nous la cherchions. L'abus d'usage d'internet est associé de manière positive au TDAH chez les adolescents et les jeunes adultes [Wang 2017]. Le zapping est le moteur économique d'internet. Pour la recherche d'informations, le problème n'est plus de trouver des lieux où elles sont disponibles mais d'en trier la masse d'informations. Les téléphones mobiles multifonctions ont un atout en plus. Ils utilisent des stimuli choisis pour être saillants. Ce sont les maîtres de la distraction et favorisent celle déjà présente les sujets TDAH [Kushlev, 2016].

Ce n'est pas au moment de l'enfance ni de l'adolescence que le trouble est le plus sévère. La scolarité révèle le trouble et l'hygiénisme impose le traitement médicamenteux qui peut répondre parfois à une tentation de normalisation. Ce traitement est ainsi critiqué puisque le dysfonctionnement pendant l'enfance n'est pas toujours sévère. La persistance du trouble chez l'adulte est problématique.

« L'école pour tous » a peu évolué et favorise un phénomène d'auto-sélection qui aggrave la situation à l'âge adulte. Un diplôme favorise beaucoup l'exercice d'un travail. L'école et l'université fournissent le gros des enseignants, des dirigeants et des hauts fonctionnaires. Ils reproduisent le système qui les a portés au pouvoir et qui exige une puissance de travail, un sens de l'organisation et une opiniâtreté. Le bienfait est la stabilité, mais comme l'aristocratie

avant elle, elle s'est consacrée à la consolidation de sa position dominante ; la technocratie a vu le jour. Les TDAH subiront la loi des prudents, des patients et des concentrés.

La majeure proportion des postes professionnels contraint à des tâches subalternes et codifiées. Le système professionnel s'est mué en système hiérarchique, spécialisé et gestionnaire : il a normalisé et fait des procédures pour encadrer l'action à la traque des imperfections, pour intervertir les employés sans considérer leur compétence propre, pour avoir des résultats constants et pour diminuer les risques [Friedman, 1978]. Ce qui est nouveau devient menaçant. En plus de la difficulté vécue à cette « exposition », ils ont peu de possibilité de valoriser leur capacité à innover et à créer. La division du travail et la spécialisation des tâches dans les activités de production (dans les usines), de capitalisation (par le biais des banques ou des bourses) et de distribution (les grands magasins) détache l'action de l'employé du produit fini qu'il ne rencontre jamais. Les réunions sont d'autant plus récurrentes que les projets avancent rapidement, favorisés par l'économie dynamique et l'informatisation et l'automatisation. Cette rapidité impose des capacités d'organisation efficaces. Nos sujets se retrouvent en difficulté à cause de trouble de la planification. Par internet les sphères professionnelles et personnelles, qui étaient séparées au moment de l'explosion du travail en usine ou en bureau, deviennent mêlées.

Le développement urbain rassemble en communautés importantes les hommes. Des règles sociales strictes se sont multipliées à cause de l'exiguïté des rapports. Les études de la cognition sociale chez les enfants avec un TDAH mesurent des altérations de la performance TDAH pour la théorie de l'esprit (TOM de premier et second ordre) et la reconnaissance des émotions faciales et prosodiques en photo et vidéo (Test d'Eckman, RMET) intermédiaire entre les TSA et les contrôles sains. Cependant, les déficits cognitifs sociaux dans le TDAH semblent s'améliorer avec l'âge chez la plupart des individus, les résultats des études étant discordants [Bora, 2016]. Ils ont des habiletés sociales maigres face aux normes sociales à respecter. Leur difficulté de gestion émotionnelle et leur manque d'écoute attentive provoquent soit une fatigue importante quand ils sollicitent leur inhibition soit un manque d'intérêt. La densité croissante de habitants a restreint les grands espaces, dont les espaces verts, qui sont décrits par les TDAH comme des lieux où ils se ressentent en proie à moins de sollicitations, qui permettent une activité sportive et qui favoriseraient les capacités attentionnelles à court et moyen terme [Faber Taylor, 2011].

La qualité de vie des pays développés a homogénéisé notre rythme de vie, retirant l'impact des saisons, cherchant à aplanir le rythme de vie, diminuant les aléas par des précautions et des

assurances. Les imprévus diminuent. Le besoin de nouveauté n'est pas comblé. Les complications du TDAH sont favorisées : les transports personnels sont plus puissants et nombreux augmentant le risque d'accidents, les toxiques sont plus nombreux et accessibles, les troubles anxieux ont une prévalence augmentée. Les systèmes bancaires et comptables modernes ne font pas une bonne paire avec le delay-discounting. Ils facilitent et favorisent les facilités de paiements et les dépenses de sommes importantes pour des biens de consommation. Le bien de consommation est un archétype de récompense. Il est présenté par les stratégies de publicité comme le bien à avoir pour être heureux et il satisfait un désir immédiat. La compatibilité de chacun des foyers et des professions indépendantes s'est beaucoup complexifiée aidant les TDAH à avoir des retards de paiements. Les moyens de débits et les emprunts financiers se sont au contraire simplifiés et accélérés [Beauchaine, 2017]. L'espérance de vie s'est accrue, favorisant l'occurrence de ces complications.

L'évolution épidémiologique du diagnostic est objectivée. La mesure du taux de prévalence du TDAH est certes soumise à la fluctuation du cut-off diagnostic. En France, les dernières études utilisant le DSM-IV-R pour le diagnostic du TDAH chez l'enfant produisent des taux allant de 0,4% à 16,6% dans la population générale et le plus souvent compris entre 5% et 10%. Les études reposant sur la CIM-10 donnent, quant à elles, des résultats beaucoup plus bas, variant de 0,4 à 4,2% avec une moyenne de 2% environ. La variation apparaît de façon privilégiée lorsque l'on applique ces deux outils aux mêmes enfants : les taux varient d'un facteur voisin de 10 [INSERM; 2002]. Mais l'évolution semble à la hausse comme le montre une étude récente réalisée chez 186 457 enfants et adolescents aux Etats-Unis en 2016. 7,9% d'entre eux avaient été diagnostiqués avec un TDAH. La prévalence pondérée était de 10,2% (puisqu'il y a des disparités sexuelles et raciales / ethniques significatives). Au cours des 20 dernières années, la prévalence a eu une augmentation significative de 6,1% en 1997-1998 à 10,2% en 2015-2016.

Si les causes de la progression du TDAH restent hypothétiques, la morbi-mortalité du TDAH est bien établie. Echec scolaire, échec social, échec professionnel, échec conjugal. Le cursus de la majorité des TDAH est chaotique. Les chemins alternatifs et les procédures inhabituelles sont peu usités et peu acceptés. Le progrès continu, fait d'améliorations, d'adaptations ou de perfectionnements, n'est pas leur compétence. Quand ils sont ingénieux, ils permettent la véritable innovation. *Il n'y a pas de progrès sans écart à la norme* (Frank Zappa, au nom prédestiné...). La révolution 2.0 apportera sans doute un salut aux TDAH, et à la société professionnelle et administrative.

Troisième partie : Des hyperactifs démotivés : défaut de motivation intrinsèque pour le long terme

La motivation est la capacité d'anticiper une récompense future puis de mettre en place une stratégie et des ressources pour l'obtenir. Elle est la face volitionnelle de la gestion de la récompense. La motivation est modulée par les régions limbiques et ventro-frontales, mais dépend aussi des fonctions exécutives impliquant le CPF dorsal. Les autres faces de la gestion de la récompense sont l'hédonie qui est la composante affective, et l'apprentissage (dans le sens du conditionnement) qui est la composante cognitive. Nous avons vu dans la partie 2.3.1 que l'apprentissage conditionné est moins efficace chez les sujets TDAH à cause de l'hypodopaminergie. Les sujets avec TDAH ont un trouble de la motivation. Nous allons ici nous intéresser aux fonctions cognitives soutenant le processus motivationnel et en montrer les déficits qui pourraient expliquer leur impulsivité.

Les fonctions exécutives sont définies comme les fonctions nécessaires pour les comportements dirigés vers un but. Leur définition élargie comprend l'inhibition motrice, la planification avec l'intégration à travers l'espace et le temps, la prévision temporelle, la prise de décision, le maintien de la tâche en cours, le contrôle des interférences, le contrôle moteur, la mémoire de travail [Stuss, 2000]. Cette définition élargie est utilisée car la mémoire de travail, les prévisions temporelles et les fonctions attentionnelles s'associent aux fonctions exécutives basiques pour provoquer et maintenir un comportement dirigé vers un but.

Elles peuvent être classées en fonctions exécutives « froides » (liées à l'abstraction et aux problématiques décontextualisées) et en « chaudes » (pour la motivation, intégrant la régulation des affects et de la récompense) [Zelazo, 2002].

Chez le sujet sain, les fonctions exécutives « froides » regroupent la flexibilité mentale, la planification, le contrôle et la régulation de l'action par mise à jour et inhibition. Elles sont des fonctions médiées par le CPFVL et CPFDL.

Les tâches de prises de décision liées à une récompense, l'inhibition des associations stimulus-réponse récompensées, des dévaluations temporelles sont des fonctions exécutives « chaudes ». Elles sont médiées par le CPFVM, le COF et les circuits striataux et limbiques.

Les patients TDAH ont des anomalies neuropsychologiques pour les fonctions chaudes et froides, et des anomalies structurelles, fonctionnelles et de connectivité des réseaux impliqués.

Chapitre 1 : Implication de différents réseaux neuronaux

3.1.1. Arguments en faveur de l'hypothèse multi-réseaux

Plusieurs arguments soutiennent l'hypothèse de l'implication de plusieurs réseaux de fonctions cérébrales dans la pathogénèse du TDAH. Il est important de l'appréhender de ce point de vue.

Nous avons vu que l'origine neurodéveloppementale trouve des preuves dans la présence de symptômes dès la petite enfance, dans le polymorphisme de CHD13, dans les anomalies précoces de volume cérébrale et les retards de maturation corticale. En atteignant les mécanismes du neurodéveloppement, les troubles neurodéveloppementaux lèsent plusieurs fonctions cérébrales.

Les dysfonctionnements dopaminergiques et noradrénergiques décrits précédemment sont mis en évidence par les études génétiques et les études de scintigraphie. Ils montrent des atteintes de fonctions cognitives variées et de différentes régions cérébrales en faveur d'une anomalie de réseaux.

Les études neuropsychologiques mesurent des anomalies dans les fonctions exécutives chaudes et froides qui sont associées à des réseaux différents. Elles montrent un déficit des fonctions cognitives chez les enfants avec un diagnostic de TDAH. On liste des difficultés d'attention sélective et soutenue, de mémoire de travail et à court terme, de planification et d'organisation, de flexibilité, d'inhibition [Rubia, 2010 ; Barkley et al., 1992; Fischer et al., 1990; Grodzinsky et Diamond, 1992 ; Pennington et Ozonoff, 1996; Seidman et al., 1995; Seidman, et al., 1997; Seidman, et al, 2000)]. Les déficits sont hétérogènes et ne sont retrouvés que chez une partie des enfants TDAH (20 à 50%) [Nigg, 2005 ; Sonuga-Barke, 2010]. Il y a deux explications sur l'hétérogénéité des déficits exécutifs mis en évidence par les tests neuropsychologiques. Premièrement les TDAH sont une population avec des symptômes hétérogènes. Ensuite, l'étude de Nigg met en évidence les limites des tests neuropsychologiques pour le diagnostic de TDAH,

puisque ils ont des valeurs prédictives positives et négatives insuffisantes et ne sont pas écologiques.

Chez l'adulte, les études évaluant l'ensemble des fonctions cognitives sont peu nombreuses. Les déficits neuropsychologiques des fonctions exécutives retrouvés chez les adultes avec un TDAH concordent avec ceux observés chez l'enfant, (Hervey, 2004) notamment pour les tâches mettant en jeu l'attention, l'inhibition et la mémoire et la motivation.

Ces études utilisent les tests neuropsychologiques recommandés qui sont cités ci-après. La mémoire de travail est étudiée par le test des empans numériques à l'endroit-envers ou par la WAIS V. La mémoire à court terme et l'attention sont mesurées par l'épreuve de RL-RI16. La planification est examinée par le test de la Tour de Londres. Elle peut aussi être mesurée par les difficultés d'organisation visuo-spatiale par la Figure de Rey. La tâche du Hayling évalue l'inhibition cognitive. L'inhibition motrice est évaluée par le test du Stroop, du Go-no-go, Stop signal ou CPT. La tâche du D2 évalue l'attention soutenue et le test des barrages l'attention sélective. L'épreuve des commissions intègre les capacités de mémoire de travail, d'attention et d'organisation. La motivation pour les récompenses à long terme est évaluée par la tâche de choix différé (C-DT).

Les éléments précédents mettent l'accent sur des troubles atteignant l'attention, l'inhibition et la mémoire et la motivation. Les imageries cérébrales structurales et fonctionnelles sont des atouts pour l'étude des réseaux soutenant ces fonctions. Nous allons exposer dans la prochaine partie les résultats des études d'imagerie appuyant l'appréhension du TDAH comme un trouble affectant plusieurs réseaux neuronaux.

3.1.2 Imagerie cérébrale dans l'exploration du TDAH

3.1.2.1 Morphologie cérébrale

Les études en imagerie structurale retrouvent des anomalies des aires cérébrales impliquées dans les fonctions exécutives. Nous allons voir les anomalies du développement tardif dans les réseaux fronto-striataux, fronto-temporo-pariétal et fronto-cérébelleux chez l'enfant.

Un volume et une épaisseur corticale diminués sont observés dans les régions frontales, dans la région temporo-pariétale, dans le cortex cingulaire postérieur et le cervelet chez les TDAH par

rapport aux contrôles. [Rubia, 2011; Krain, 2006]. Une méta-analyse en morphométrie voxel à voxel (VBM) du cerveau met en évidence une réduction de volume significative dans le putamen droit et le pallidum par rapport aux contrôles (Ellison-Wright, 2008).

Une étude longitudinale montre que les anomalies structurelles sont dues à un retard de maturation. Le pic de maturation d'épaisseur corticale des aires striatales, frontales et temporales arrive environ 4 à 5 ans plus tard pour ces sujets (figure 3 et 4) [Shaw, 2007]. L'amincissement cortical correspond à l'élagage synaptique permettant de sélectionner les synapses fonctionnelles, et reflète la maturation structurelle et cognitive. Le taux d'amincissement cortical est inversement associé avec la sévérité de l'hyperactivité et de l'impulsivité [Shaw, 2011]. Chez l'adulte les retards de maturation corticale ne sont plus mis en évidence.

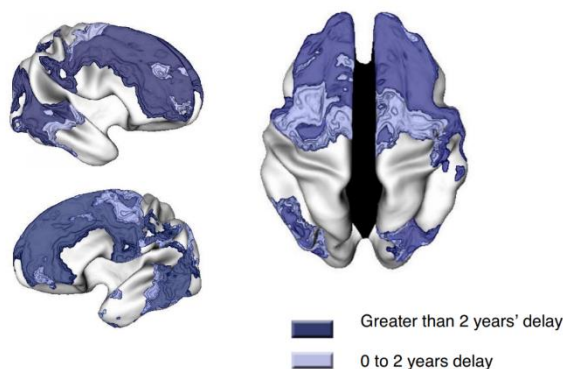


Fig. 3 : Régions où la maturation corticale est retardée chez les TDAH. Le retard est indiqué par le délai de retard pour atteindre l'épaisseur corticale maximale. [Shaw, 2007].

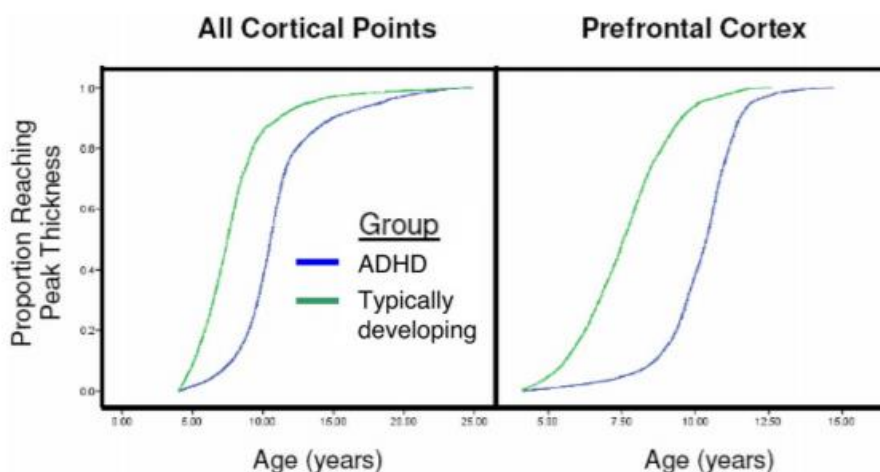


Fig. 4 : Courbes de Kaplan Meyer illustrant la proportion de points du cortex puis seulement du CPF atteignant le pic d'épaisseur corticale [Shaw, 2007].

Chez les adultes, une étude en VBM a montré une réduction du gyrus frontal inférieur droit dont la taille était corrélée à la vitesse de traitement et à l'inhibition comportementale (Depue, 2010). Une réduction de la matière grise est mesurée dans le cortex frontal supérieur gauche (Seidman, 2006), dans le lobule pariétal supérieur qui est associé au réseau attentionnel dorsal (Proal, 2011), dans le cortex cingulaire antérieur et le cervelet (Markis, 2006 ; Seidman, 2006) et du cortex orbitofrontal (Hesslinger, 2002). Dans une étude, la réduction du noyau caudé droit est retrouvée corrélée avec la sévérité des mesures objectives et subjectives du TDAH (Almeida Montes, 2010). Une méta-analyse récente d'études de VBM trouve une réduction corticale constante seulement dans le cortex cingulaire antérieur, mais pas dans les noyaux gris centraux comme il est observé chez les enfants (Frodl, 2012). Aucune différence n'a été observée entre des adultes avec un TDAH persistant et des adultes en rémission (Proal, 2011).

Au total, l'amincissement cortical du réseau attentionnel dorsal, des aires limbiques, et du cervelet sont généralement retrouvés dans l'ensemble du groupe TDAH comparativement aux témoins sains. La réduction du volume striatal est inconstante.

3.1.2.2. Anomalie de la substance blanche

Chez l'enfant et l'adulte des anomalies de connectivité sont révélées par les études en IRM de diffusion (DTI) qui montrent une diminution de connectivité fronto-striatale, fronto-cérébelleuse. Il y a une réduction de l'anisotropie fractionnelle (FA) dans le fascicule longitudinal supérieur et dans la corona radiata antérieure (Konrad, 2010 ; Makris, 2008) suggérant un défaut de connectivité entre les lobes.

Une double dissociation latéralisée à droite de la connectivité fonctionnelle dans les réseaux cortico-striatal et ventral attentionnel est retrouvée en fonction des sous-types de TDAH chez les enfants, respectivement dans le sous-type hyperactif/impulsif et dans le sous-type inattentif [Sanefuji, 2017].

3.1.2.3. Réseau du mode par défaut : interférence avec les réseaux de l'attention

Le réseau du mode par défaut (DMN) est un réseau de régions dont l'activation est inversement corrélée aux autres réseaux, comme celui de l'attention. Il est activé lors du vagabondage de l'esprit, de l'introspection, la théorie de l'esprit, des souvenirs et de l'anticipation du futur. Il est constitué du CCP, du precuneus, du CPF médian et du gyrus angulaire (cf. figure 5).

La connectivité au repos du DMN est anormale chez les adultes avec TDAH. Il y a une réduction de la connectivité fonctionnelle entre la région cingulaire antérieure et les régions précunéenne / cingulaire postérieure (figure 5). Elle est majeure au niveau du precuneus (Uddin, 2008 ; Castellanos, 2008, Sato, 2012). Chez les sujets sains, le DMN est impliqué dans les sautes d'attention lorsqu'il n'est pas suffisamment inactivé lors du traitement d'un stimulus (Weissman, 2006).

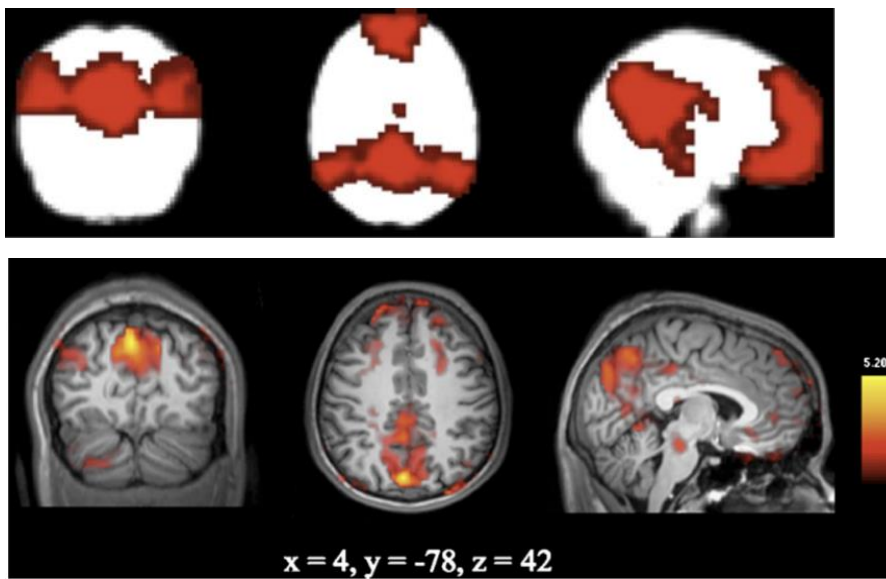


Fig. 5 : En haut, masques utilisés pour la délimitation du DMN. En bas, résultats de l'homogénéité du réseau dans la comparaison contrôle > TDAH au repos. On observe des réductions de l'homogénéité d'activation dans la partie postérieure du DMN dans le groupe TDAH par rapport au groupe témoin. L'homogénéité du réseau fournit un moyen objectif de comparer l'intégrité du réseau entre les groupes. (Uddin, 2008)

Cette altération de connectivité peut conduire à la persistance de l'activité du DMN même lorsque les ressources attentionnelles doivent être consacrées à une activité cognitive dirigée vers un but, et donc interférer avec une attention soutenue et le système de contrôle cognitif.

3.1.2.4. Réseau fronto-cérébelleux : mauvaise appréciation temporelle

Le cervelet a longtemps été considéré comme le centre du contrôle moteur et de la coordination. Cette structure joue également un rôle dans de nombreux autres domaines, notamment les prévisions temporelles, les fonctions cognitives et l'apprentissage (Steinlin, 2008). Il a des projections via le thalamus vers le cortex préfrontal (Strick, 2009).

Les anomalies fronto-cérébelleuses retrouvées se rapportent à l'association de ce réseau à la capacité d'estimation des intervalles et des prévisions temporelles (Durston, 2011). La détérioration de ces capacités est illustrée par des déficits de synchronisation motrice (Zelaznik, 2012). Une hypoactivation cérébelleuse associée à une hypoactivation frontopariétale et une connectivité fonctionnelle fronto-cérébelleuse réduite ont été observées pendant la discrimination temporelle ou des paradigmes de synchronisation d'activités motrice et cognitive (Suskauer, 2008 ; Hart, 2012). Les sujets TDAH ont un déficit de discrimination temporelle, de synchronisation et d'estimation des intervalles temporels.

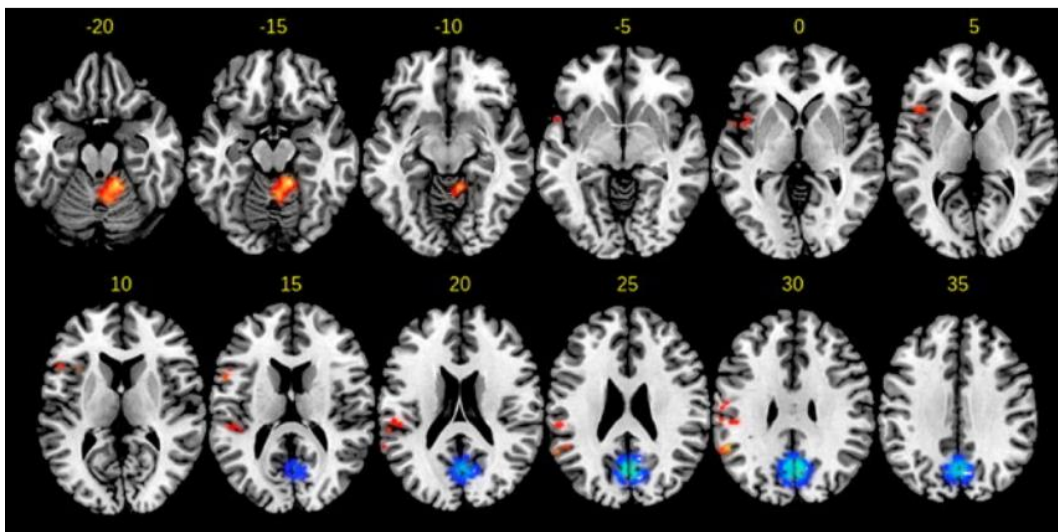


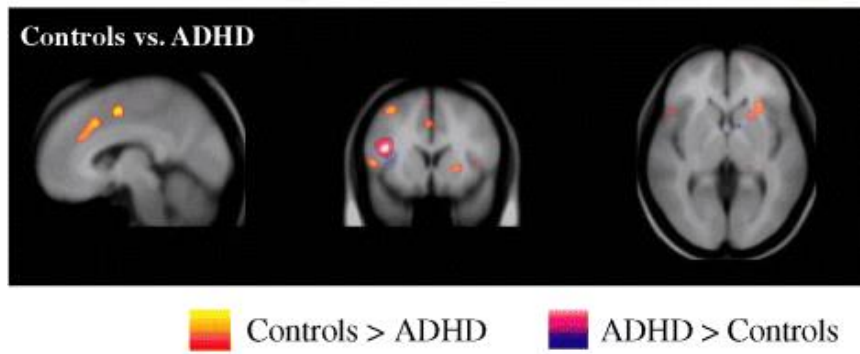
Fig. 6 :. Régions dont l'activation est diminuée (rouge / orange) et augmentée (bleue) chez les TDAH par rapport aux contrôles sains pour les tâches de synchronisation ($p < 0,005$). Une diminution de l'activation est mesurée dans le cervelet droit, le gyrus supramarginal gauche et IFC gauche. Une hyperactivation est mesurée dans le précuneus bilatéral et le CCP. (Hart, 2012)

Ces anomalies fronto-cérébelleuses sont associées à de mauvaises évaluations temporelles pour le court et le long terme.

3.1.2.5. Réseau dorsolatéral-fronto-striatal : déficit d'inhibition comportementale

Les études d'imagerie fonctionnelle retrouvent un déficit fronto-striatal. Ce réseau est impliqué dans les fonctions exécutives dont l'inhibition. Elle permet une adaptation de la réponse malgré des stimuli saillants poussant à une réponse habituelle (Tekin, 2002).

Les méta-analyses et les revues de la littérature mêlent les études portant sur les enfants et les adultes par manque de puissance. Elles montrent une hypo-activation dans le CPFDL, le CFI, le CCA, le noyau caudé et les aires moteur supplémentaires relativement aux contrôles pendant des épreuves d'inhibition de réponse motrice (go no go et Stop signal task) [Booth, 2005; Epstein, 2007; Smith, 2006; Rubia, 2011 c.], d'inhibition d'interférences (Stroop, Flanker Task, Attention Network Test, Simon test: ces tests impliquent des distracteurs ou indices incongruents) [Konrad, 2006; Rubia, 2011 b. ; Vaidya, 2005] et pendant des épreuves d'attention soutenue ou sélective (Oddball task, PASAT), [Rubia, 2011 b. ; Dickstein, 2006].



Méta-analyses ALE d'études d'inhibition cognitive et motrice comparant des sujets TDAH enfants et adultes à des contrôles. Il y a une hypoactivation frontale chez les sujets TDAH affectant le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex préfrontal inférieur. ($x = 6, y = 13, z = 1$ respectivement, $p < 0,05$ corrigé) (Dickstein, 2006)

La connectivité fronto-striatale est anormalement accrue chez les TDAH sous-types impulsifs [Sanefuji, 2017].

Chez l'adulte, la sévérité des symptômes de TDAH s'est révélée être corrélée négativement avec l'activation des régions fronto-striato-thalamique. Ces régions sont sous-activées chez les TDAH pendant les tâches d'inhibition d'interférences (Depue, 2010 b. ; Valera, 2010).

3.1.2.6. Réseau orbito-fronto-striatal : anomalie du traitement de la récompense immédiate et retardée.

Le réseau orbito-fronto-striatal comprend le cortex orbito-frontal, le système limbique et les noyaux gris centraux. Des dysfonctionnements de ce réseau est associé à un mauvais traitement de la gestion des récompenses. Ce réseau code en effet la valeur motivationnelle d'un stimulus, la prise de décisions et le contrôle de l'action basée sur la récompense (Bechara, 2000).

L'anticipation d'une récompense à court terme montre une activation insuffisante du striatum ventral chez les enfants TDAH, correspondant à un dysfonctionnement du système de récompense [Scheres, 2007].

Chez l'adulte, des anomalies fonctionnelles sont observées dans le COF et les régions limbiques pendant des tâches récompensées. Ils ont une hypoactivation du striatum ventral pendant l'anticipation du gain dans une tâche d'incitation monétaire à long terme, mais une augmentation des activités des CFI, COF, CPFDL et du striatum lors de l'obtention de la récompense (figure 8 et 9) [Ströhle, 2008]. Un groupe de jeunes adultes naïfs de traitements et suivis 20 ans après le diagnostic du TDAH (lors de l'enfance) présentent en IRMf des dysfonctionnements dans les régions régions ventro-médiales orbitofrontales par rapport aux témoins lors de la délivrance d'une récompense, mettant en évidence des dysfonctionnements des réseaux de contrôle de la récompense [Cubillo, 2012].

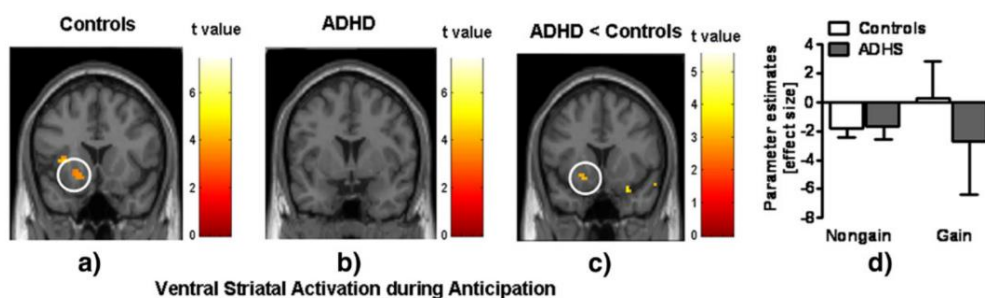


Fig. 8 : Activation du striatum ventral pendant l'anticipation de gains comparé à l'absence de gain des sujets contrôles sains (a), des patients TDAH (b). Les patients TDAH ont une activation striatale ventrale significativement inférieure (c)

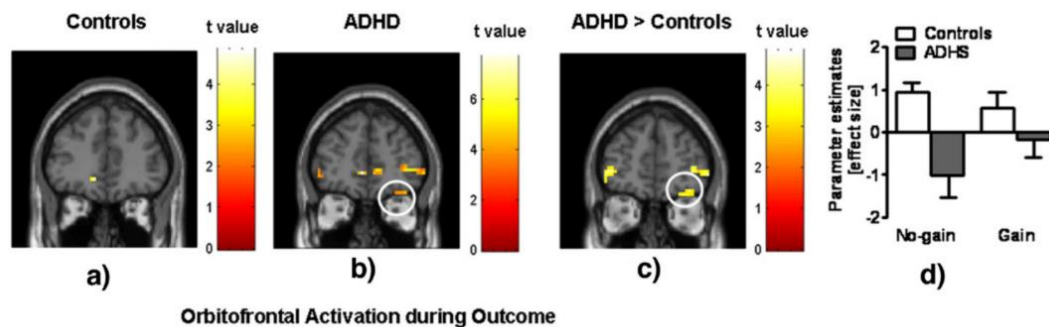


Fig. 9 : Activation préfrontale pendant l'anticipation de gains comparé à l'absence de gain des sujets contrôles sains (a), des patients TDAH (b). Les patients TDAH ont une activation orbitofrontale ventrale significativement supérieure (c) [Ströhle, 2007]

Chez l'adulte encore, le striatum ventral et l'amygdale s'hypoactivent lors des choix immédiats alors qu'ils s'hyperactivent lors de choix retardés (Plichta, 2009). Cette anomalie d'activation du réseau fronto-striato-thalamo-pariétal est retrouvée pendant les tâches de dévaluation temporelle, similaires aux récompenses retardées [Rubia, 2009 a].

3.1.2.7. Synthèse des données d'imagerie

Les régions et les structures cérébrales impliquées dans la neurobiologie du TDAH sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

Brain region	Children			Adults			Changes after treatment
	GM	WM	FCN	GM	WM	FCN	
Caudate	↓		↓	±			Volume increase, increased activity, improved frontostriatal functional connectivity
Thalamus	↓		↓	↓		↓	
Anterior cingulate	↓	↓	↓	↓	↓	↓	Increased activity
Prefrontal cortex	↓	↓	↓	↓		↓	Volume reduction in untreated patients, increased activity
Premotor and SMA cortex	↓		↓				
Superior parietal cortex	↓		↓	↓		↓	Increased activity
Precuneus, posterior cingulate, lateral parietal cortex, medial frontal cortex (default-mode network)			↓			↓	Improved functional connectivity
Cerebellum (posterior inferior vermis)	↓	↓	↓	↓		↓	Increased activity after treatment, improved frontocerebellar functional connectivity
Corpus callosum (splenium/isthmus)		↓			↓		
Fasciculus longitudinalis superior		↓			↓		
Anterior corona radiata		↓			↓		

Tabl. 1 : Résultats majeurs et répliqués d'études d'imagerie chez les enfants et adultes TDAH, et les changements observés après la prise de MPH. (MR = IRM, GM = volume de matière grise, WM = intégrité de la matière blanche, FCN = activation et connectivité fonctionnelle) (Kasperek, 2015).

En résumé, au-delà de l'implication des circuits frontostriataux, considérée traditionnellement comme le substrat neuronal du TDAH, d'autres anomalies ont été authentifiées. Les dysfonctionnements des réseaux cognitifs « froids » chez les sujets TDAH comprennent les régions et les réseaux fronto-striataux, fronto-pariéto-temporaux et fronto-cérébelleux. Ces réseaux interviennent dans des fonctions telles que la réponse motrice et l'inhibition interférentielle, la flexibilité cognitive, l'attention soutenue, la mémoire de travail, les processus de synchronisation. La conséquence est un déficit de contrôle comportemental et cognitif, à travers les déficits d'inhibition de la réponse, de changement de stratégie et de planification.

Des dysfonctionnements du réseau des fonctions exécutives « chaudes » ont été observés dans le contexte de dévaluation temporelle, du traitement des récompenses et de l'anticipation des récompenses. Les cortex ventrolatéral, orbitofrontal et le striatum forment un réseau impliqué dans le traitement de la récompense et de la motivation par leurs connexions ventrales. Il est hypofonctionnel lors des tâches impliquant des récompenses.

Chapitre 2 : Défaut d'inhibition de l'action, aversion pour le délai

Parallèlement à la description des fonctions exécutives « froides et chaudes » et à la mise en évidence de dysfonctionnements neuraux, 2 modèles fonctionnels du TDAH tentent d'expliquer le symptôme impulsif chez les TDAH. Le premier est le modèle de Barkley et décrit le TDAH comme un défaut d'inhibition de l'action par le système de contrôle exécutif « froid » [Barkley, 1997 b.]. Le second a été porté par Sonuga-Barke ; il est celui d'un défaut de la capacité à différer la récompense (delay aversion) exercé par les fonctions exécutives « chaudes » [Sonuga-Barke, 2003].

3.2.1. Déficit d'inhibition de l'action

Nous avons vu que les patients avec TDAH ont un défaut d'inhibition causé par un déficit fonctionnel du réseau dorso-fronto-striatal. Le pas à franchir est celui amenant au

comportement. Le modèle que nous allons décrire explore la faiblesse de l'inhibition comportementale.

Le modèle du déficit d'inhibition de l'action a été développé initialement du point de vue de la neuropsychologie du développement par Barkley (Barkley, 1998). A partir des premiers résultats d'imagerie et d'une grande expérience clinique, il propose une explication neuropsychologique du fonctionnement des sujets avec TDAH des sous-groupes hyperactif-impulsif et combinés, comme décrits dans le DSM-IV.

L'inhibition comportementale regroupe trois processus en interaction : le contrôle des interférences, l'arrêt du processus de réponse en cours autorisant un délai de réflexion et l'inhibition de la réponse habituelle face à un événement. Barkley liste 4 fonctions cognitives frontales impactées par le déficit primaire du manque d'inhibition : la mémoire de travail non verbale, l'internalisation du langage liée à la mémoire de travail verbale, la capacité à organiser des éléments d'une façon originale et l'autorégulation des affects, de l'éveil et de la motivation. C'est ainsi que le déficit d'inhibition se traduit par la présence de comportements sans rapport avec la tâche en cours, avec des actions stéréotypées, incomplètes ou labiles. Les difficultés rencontrées au niveau de la mémoire de travail sont l'intrusion d'une information non pertinente qui détournera le sujet de la tâche principale, ou le maintien d'un matériel qui n'est plus pertinent pouvant aboutir à un phénomène de persévération. Un défaut de l'auto-régulation des motivations et de l'éveil aboutit, par exemple, à une dépendance extrême aux renforcements externes par opposition à une motivation interne faible devant une tâche considérée comme contraignante. Le déficit d'internalisation du langage, sorte de soliloque intra-psychique, a principalement des répercussions sur la planification et la régulation des comportements ainsi que sur la résolution de problèmes. L'atteinte de la reconstitution, au sens de Barkley, renvoie à un excès de créativité et à un manque de reproduction originale devant un problème nouveau, aussi bien au niveau de la motricité que du langage. Ces quatre systèmes cognitifs étant déficients, il en résulte une lacune de contrôle comportementale. Les sujets TDAH agissent souvent avant même d'avoir tourné leur langue une fois dans leur bouche.

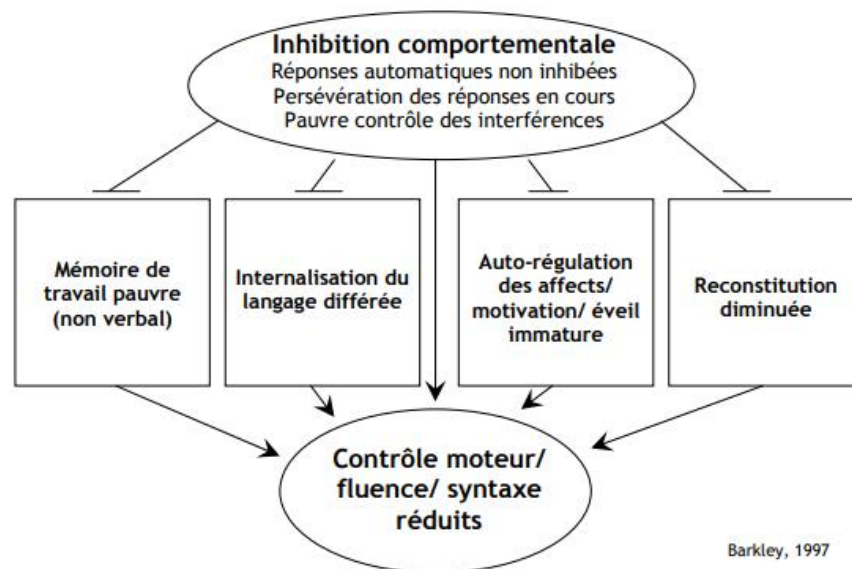


Fig. 10 : Modèle du défaut d'inhibition de l'action (Barkley, 1998)

L'inhibition comportementale, comme contrôle des interférences, inhibition du processus de réponse en cours et inhibition de la réponse automatique est déficitaire chez les sujets TDAH. Associé au déficit dorso-fronto-striatal lors de tâches d'inhibition, on suggère un déficit d'inhibition de l'action par le système de contrôle exécutif.

Barkley fait du TDAH une sorte de syndrome frontal. Or le TDAH permet une possibilité de modification du fonctionnement cognitif en fonction des incitations. Lorsque l'incitation est plus grande, l'inhibition est améliorée. Il manque dans ce modèle cette influence environnementale.

3.2.2. Le modèle d'aversion pour le délai

A côté du modèle du défaut du contrôle inhibiteur, un modèle intéressant à l'aversion pour le délai des sujets a été développé. L'aversion pour le délai s'illustre dans les situations où une action entraînant une issue rapide et une tardive : le sujet avec TDAH évitera l'issue tardive (Sonuga-Barke, 1992). Le modèle de Sonuga-Barke est un modèle motivationnel dépendant d'un évitement du délai et basé sur l'hypoactivation striatale lors de l'anticipation d'une récompense et l'hypoactivation orbitofrontale ventro-médiale lors de la récompense, et sur les constatations empiriques. L'hypothèse est que le circuit de la récompense est hypofonctionnel,

surtout pour les récompenses retardées et que la motivation dépend plus des renforçateurs que de la récompense escomptée.

Concrètement, lorsque le choix entre une issue précoce et une autre retardée est possible, il choisira de façon stéréotypée et impulsive la première lorsqu'il n'y a pas de renforçateur évident. À l'inverse, quand la seule issue est retardée et que le sujet se trouve face à une attente contraignante, il tend à rechercher ou à créer des stimulations non-temporelles telles que l'agitation motrice. L'anticipation de possibles renforçateurs est déficiente. Il évite ainsi l'expérience subjective de l'attente ou accélère son sentiment subjectif du passage du temps. Il contre ainsi la sensation aversive inhérente.

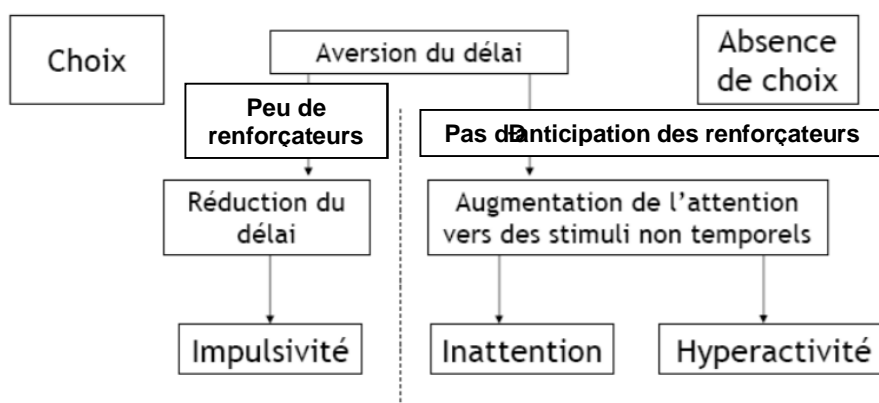


Fig. 11 : modèle de l'aversion du délai (Sonuga-Barke, 2003)

Sonuga-Barke rattache ses observations à un dysfonctionnement mésolimbique. Ce défaut de la capacité à différer la récompense est exercé par les fonctions exécutives « chaudes » (Castellanos, 2006).

L'impulsivité des patients augmente dans les choix quand les renforçateurs diminuent et lorsque le délai vers la récompense augmente. L'insuffisance des renforçateurs peut conduire à une diminution de l'anticipation des récompenses, à une motivation amoindrie et à un comportement impulsif orienté vers l'issue immédiate (Durstun, 2011). L'un des renforçateurs déficients pourrait être une mauvaise anticipation temporelle.

Le modèle d'aversion pour le délai implique la présence de renforçateurs immédiats ou futurs. Les données neuropsychologiques et d'imagerie fonctionnelle plus récentes suggèrent plutôt que la cause est la dévaluation anormale de la valeur subjective des récompenses avec le temps, ce que nous allons exposer dans le prochain chapitre.

Chapitre 3 : Dévaluation temporelle excessive

Cette dévalorisation se traduit par la diminution anormalement importante de l'hypoactivation constitutionnelle ventro-médio-striatale décrite dans le chapitre précédent (Rubia, 2009 a).

Les dévaluations temporelles se caractérisent par une préférence constante pour des récompenses immédiates plus petites par rapport à des récompenses plus importantes et retardées. Elles sont associées à l'incapacité d'anticiper des conséquences futures en réduisant les comportements de consommation actuels.

L'impulsivité et les prises de décisions risquées (dans le sens d'un bénéfice peu probable) se traduisent par des issues financières défavorables entraînées par des dépenses excessives ou des contractions de prêts répétées. Par exemple, les adultes atteints de TDAH contractent davantage de prêts automobiles, ont plus de problèmes de factures impayées et ouvrent moins de comptes d'épargne que leurs pairs. [Barkley, 2006]. La sévérité des symptômes chez les étudiants est associée à l'utilisation excessive de cartes de crédit. [Graziano, 2015]. Les conséquences sont un taux élevé de détresse financière [Brook, 2013].

Le traitement neuronal des incitations monétaires, dont les évaluations des résultats financiers et les décisions concernant les gains et les pertes à court terme et à long terme, est favorisé par des interactions fonctionnelles entre le système mésolimbique et les cortex préfrontal et orbitofrontal. Chez les sujets contrôles, les choix de recevoir des récompenses à long terme par rapport à des récompenses immédiates sont associés à une activation frontale, tandis que les choix pour recevoir des récompenses immédiates sont associés à une activation mésolimbique [McClure, 2004]. Lorsque des contingences de récompenses précédemment favorables deviennent défavorables, l'activité neuronale migre des structures mésolimbiques vers des structures corticales, ce qui inhiberait les impulsions consommatrices déficitaires [Gatzke-Kopp, 2009]. Cette régulation descendante permet aux individus de réévaluer les éventualités de bénéfices, puis de choisir parmi des options plus favorables à long terme. [Shenhav, 2016].

Les anomalies de la réponse mésolimbique aux incitations et le déficit de contrôle descendant par rapport aux signaux sous-corticaux sont caractéristiques des TDAH avec hyperactivité et impulsivité. Ils présentent une réactivité mésolimbique déficiente aux incitations [Plichta, 2014]. Ils persistent dans le comportement de recherche de récompense après que les éventualités de récompense deviennent défavorables, et n'ont pas de balancement de l'activité mésencéphalique vers les aires frontales quand les récompenses à court terme ne sont plus

favorables (figure 12) [Gatzke-Kopp, 2009]. Ces anomalies dans le traitement des incitations entraînent à la fois des déficits d'apprentissage associatifs et des dévaluations temporelles excessives. [Hurst, 2011; Peper, 2013; Wilson, 2011]. Ils favorisent des résultats financiers défavorables, avec des ratios dette/actif moins élevés.

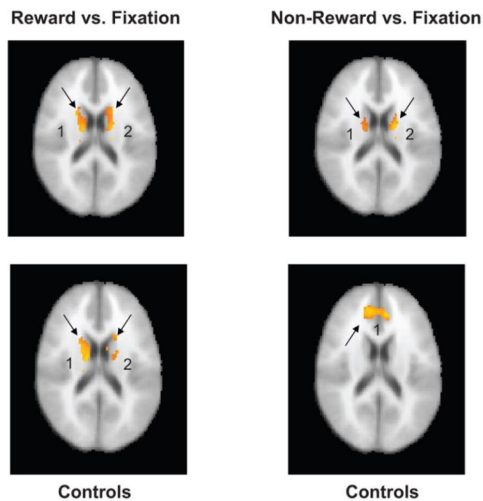


Fig. 12 : Activation cérébrales des patients TDAH par rapport aux contrôles, pendant la récompense à la suite d'une tâche réussie et en cas de tâche non-récompensée réussie. Les contrôles ont une activation striatale uniquement pendant la récompense, passant à l'activation du cingulaire antérieur pendant les réussites sans récompense. En revanche, les patients présentaient une activation striatale pendant les récompenses et les réussites non-récompensées. (Gatzke-Kopp, 2009).

Concrètement, la dévaluation temporelle se traduit par l'absence de modification d'un comportement malgré des conséquences différées non favorables, puisque les conséquences à long terme ne sont pas prises en compte. Elle se réfère à la tendance à dévaluer l'ampleur des délais et / ou à surévaluer des récompenses immédiates, ce qui se traduit par une prise de décision moins avantageuse. Il y a un « biais pour le présent » qui sera décrit dans la partie suivante. Ce biais incite le sujet à adopter des comportements de consommation impulsifs, avec peu de prise en compte des conséquences futures [Sagvolden, 2005] et est associé à des comportements de dépendance, notamment la consommation d'alcool, la consommation de tabac, la consommation de drogues et les jeux de hasard. [MacKillop, 2011; Reynolds, 2006]. Toutes ces caractéristiques sont associées à un dysfonctionnement mésocorticolimbique. Elles sont aussi des caractéristiques fondamentales des patients TDAH de sous-type hyperactif et combiné. Une étude attribue aux symptômes d'hyperactivité-impulsivité, par rapport aux symptômes d'inattention, des retards de paiement, une utilisation excessive de cartes de crédit, l'utilisation de prêteurs sur gage et de prêt sur salaire qui sont des prêts à taux d'intérêts élevés et l'endettement personnel chez 544 patients [Beauchaine 2017].

Chapitre 4 : Trouble de l'intégration du réseau inhibiteur et du réseau d'attribution des valeurs

Le déficit de contrôle cognitif est décrit comme affectant la mémoire de travail, l'inhibition de la réponse et l'alternance des tâches [Barkley 1997 a., Bush 1999]. Ces déficits ont été attribués au dysfonctionnement du CPFDL chez les adultes avec un TDAH [Dickstein 2006, McCarthy 2014]. Le méthylphénidate augmente les concentrations synaptiques de NA et DA dans le CPF [Arnsten, 2005]. Le TDAH est sous-tendu par un défaut de fonctionnement exécutif médié par un dysfonctionnement frontal.

Des déficits de traitement sont également mis en évidence dans les domaines de la récompense et de la motivation, notamment par une dévaluation temporelle excessive [Furukawa, 2014 ; Scheres, 2007]. Contrairement au déficit de contrôle cognitif, ces déficits liés à la récompense sont attribués à des anomalies dans le striatum ventral [Volkow, 2012 ; Plichta, 2014]. Le méthylphénidate module le processus lié à la récompense via le striatum ventral [Dodds, 2008]. En plus de son action sur les récepteurs adrénergiques, le méthylphénidate agit en bloquant les DAT qui sont en fait plus abondant dans le striatum que dans le cortex pré-frontal [Ciliax, 1999].

Considérant les anomalies du contrôle cognitif d'un côté et du déficit lié à la récompense d'un autre côté, les modèles présentaient initialement 2 sous-types de TDAH avec 2 circuits différents modulés par des branches différentes du système dopaminergique [Durstun, 2011]. Plus précisément, les anomalies du circuit dopaminergique mésocortical exécutif englobent le striatum dorsal, le thalamus dorsomedial et le CPFDL alors que les déficits motivationnels sont sous-tendus par des anomalies du circuit de la récompense mésolimbique incluant le SV et le COF.

Les boucles striato-nigro-striatales permettent une interaction entre les circuits de la motivation et cognitifs [Haber 2003, Ikeda 2013]. Le mode d'action du MPH se situe probablement à ce niveau et est reflété indirecte par une modulation cognitive et de motivation. Cette hypothèse est soutenue par la connaissance répandue que la dopamine striatale est impliquée pour le contrôle moteur mais également cognitif, et que les changements du relargage de dopamine striatale sont associés à l'amélioration des symptômes attentionnels [Volkow, 2012]. Dans une étude comparant les TDAH à des contrôles dans des conditions différentes (en ON et en OFF de traitement par méthylphénidate), les sujets ont une activation supérieure que les contrôles du

striatum dorsal en BOLD pendant une tâche d'alternance, qui est normalisée par la prise de méthylphénidate. La transmission dopaminergique dans les régions cérébrales liée à la récompense sont associées avec des symptômes d'inattention [Volkow, 2009]. La connectivité entre les réseaux neuronaux de la récompense et de l'attention est altérée [Tomasi, 2012]. Les sujets TDAH ont un déficit de l'intégration de ces deux réseaux.

Chapitre 5 : La fatigue mentale : une plainte fréquente des patients avec TDAH

Pour tenter de fonctionner correctement, l'adulte avec un TDAH doit ignorer les distracteurs environnementaux, soutenir son attention, et gérer ses ressources internes. Les efforts cognitifs exercés peuvent être très exigeants [Barkley, 2014].

Les patients sont nombreux à expérimenter une sous-performance chronique et des feedbacks négatifs continus à cause des difficultés de gestion des symptômes [Young, 2008]. Ces sujets rapportent une estime d'eux-mêmes faible et une sous-efficacité [Knouse, 2010 ; Newark Elsass, 2016]. Ils se plaignent également d'une fatigue mentale importante, dans son sens large. L'échelle de fatigue de Chadler (cf. Annexe 3) est utilisée pour la quantifier. Elle interroge le besoin subjectif de repos et d'arrêt des activités, l'hypovigilance, la difficulté d'initiation, les troubles d'attention soutenue, de la mémoire de travail et des difficultés sémantiques. 54% d'un échantillon de patients TDAH se plaignent d'une fatigue chronique [Young, 2012]. Les adultes rapportent plus de fatigue et de lassitude diurne que les enfants et les adolescents avec un TDAH [Fischer 2014]. Ils rapportent une fatigue supérieure après une tâche avec un coût cognitif important tel que la conduite [Reimer, 2007]. Si un tiers des patients adultes TDAH ont une somnolence diurne excessive [Oosterloo, 2006], ce n'est pas le cas de la somnolence que nous traitons mais bien celui de la fatigue mentale. Le syndrome de fatigue chronique, pour lequel avait été construit cette échelle, est accompagné de déficits en attention soutenue, des fonctions exécutives, de vitesse de traitement de l'information et de la mémoire de travail [Cockshell 2013 ; DeLuca, 1997], qui sont des symptômes retrouvés chez les sujets avec un TDAH.

Quatrième partie : La fatigue cognitive : substrat de l'impulsivité des TDAH ?

Nous débuterons sur une synthèse des apports initiaux de la neuroéconomie. La théorie du choix entre des options est décrite comme une préférence stable au cours du temps. Elle est une balance entre l'épargne et la consommation. Cette théorie très rigide est bousculée par de nombreuses dérogations décrites par la littérature psychologique de la décision. L'un des manquements à cette théorie est lorsqu'un délai intervient dans le choix [Green, 1994 ; Perry, 2004].

Ces choix sont sous l'égide du contrôle cognitif, autrement appelé self-control. Les dérogations ont permis de supposer que le contrôle cognitif est sujet à des variations qui dépendent d'un fonctionnement géré par des régions cérébrales que nous décrirons. La balance entre un délai court et un plus tardif, qui correspond à ce que l'on nomme un choix intertemporel, a été montrée comme dépendant du coût du contrôle cognitif par rapport au bénéfice que favorisera ce contrôle. Le contrôle cognitif correspond à l'exercice d'une inhibition de comportements automatiques [Loewenstein, 1996].

Lorsqu'on fait travailler longtemps ses capacités cognitives, le sentiment de pénibilité s'accroît inversement à l'attention vigilante et aux performances. C'est la fatigue cognitive, qui est une précision de la fatigue mentale rencontrée dans un chapitre précédent. Les premières démonstrations étaient celles des conséquences immédiates de la fatigue cognitive sur les performances cognitives [Ackerman, 2011 ; Hockey, 2013]. Un système semble être plus sensible à la fatigue, c'est celui du contrôle cognitif. [Kurzban, 2013].

La fatigue cognitive peut influencer les choix intertemporels par ses modifications du contrôle cognitif.

Une illustration de modification de ces choix intertemporels dans un contexte de fatigue cognitive est celui des lendemains de garde de nuit. Nous avons tous en tête l'histoire de celui qui était notre chef de clinique et qui nous parlait de cette voiture qu'il souhaitait s'acheter ; sa femme était peu favorable à cette dépense et il abondait dans ce sens parce que ses réserves bancaires lui permettaient de se l'acheter mais elles s'en seraient retrouvées bien entamées.

Rappelons-nous qu'il a fini par acheter cash la BMW full option de ses rêves en sortie de garde. La diminution du contrôle cognitif se manifeste par une augmentation de l'impulsivité.

Nous allons décrire synthétiquement ces phénomènes qui ont permis de montrer que la manipulation de régions impliquées dans les choix intertemporels peut entraîner des prédictions. La sollicitation soutenue et prolongée de ces régions conduit à l'augmentation de la probabilité de choisir des gratifications immédiates. La fatigue cognitive correspond à une diminution d'activité des régions cérébrales qui ont été sollicitées longuement, qui sont impliquées dans le contrôle cognitif et dans les choix intertemporels [Wesley, 2014]. Sans altérer la performance, elle entraîne une diminution de la capacité de contrôle cognitif favorisant les récompenses à court terme. La fatigue est accompagnée d'une diminution d'activité du DLFPC, corrélée à une augmentation de l'impulsivité [Blain, 2016].

Chapitre 1 : Théorie économique

4.1.1. Evolution de la théorie de la décision

Nous allons décrire dans cette partie la façon dont une valeur est attribuée à une gratification différée.

L'Homme étant le client des marchés économiques, la recherche des facteurs influençant sa décision a été dynamique et portée par ces nécessités économiques. Des modèles ont été établis pour prédire les comportements en fonction de concepts successivement développés. D'abord l'attrait pour la rareté et la perte de valeur en cas de possession déjà conséquente d'un bien. C'est la théorie de l'utilité espérée qui a été la plus influente. Elle décrit les choix en fonction du risque, en associant à chaque choix une probabilité *ad-hoc*, et se fonde sur le risque. L'utilité espérée est la somme de la valeur subjective de chaque prix pondéré par leur probabilité d'occurrence (unité arbitraire):

$$U = \sum_{i=1}^n p_i (x_i) v(x_i).$$

Elle décrit des comportements de préférence qui devraient être stable.

Elle s'applique aux préférences intertemporelles [Fishburn, 1982]. Chaque choix est défini par une conséquence et un délai. Par exemple 5€ dans 10 jours. Dans ce cadre cette théorie s'appuie sur 5 axiomes :

- La monotonie est le fait qu'un objet préféré à un autre dans le présent lui soit également préféré dans le futur
- La complétude indique qu'on peut avoir des préférences relatives aux associations temps-conséquences
- L'impatience caractérise le fait qu'un résultat positif immédiat est préféré à un différé, et qu'un résultat négatif différé est préféré à un résultat négatif immédiat
- La continuité désigne le fait qu'il n'y ait pas de discontinuité dans les préférences
- Stationnarité affirme que ce n'est pas le temps de délivrance de la plus proche conséquence qui favorise un choix mais la différence de délai entre les 2 conséquences.

Considérant que les sujets respectaient ces axiomes, leur choix étaient représentés par la maximisation d'une fonction d'utilité décomptée UD exponentielle (avec k le taux de décompte temporel):

$$U(x, t) = U(x) e^{-kt}$$

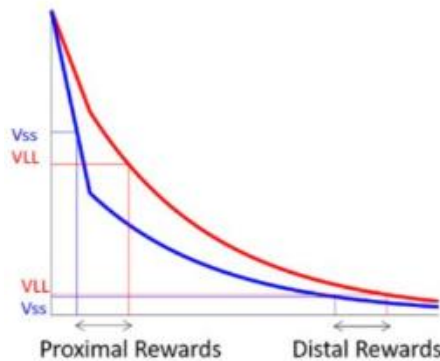
Les applications dans le champ de l'économie expérimentale ont entraîné de nouvelles théories suite à la mise en évidence de falsifications des axiomes. En premier lieu ce sont des modifications de préférence en fonction du délai de l'option la plus proche. Ces modifications mettent en défaut le dernier axiome de stationnarité. La dévaluation des récompenses est empiriquement montrée comme plus forte pour les délais proches. Le décompte est hyperbolique. [Rachlin, 1991].

Plutôt qu'un facteur de dévaluation, il y en a deux : le premier, " β " correspond à une dévaluation progressive de la récompense différée via un pourcentage fixe à chaque temps de différemment selon un décompte exponentiel, et le second, " δ ", est un biais stable vers la récompense immédiate diminuant toutes les récompenses différées avec le même pourcentage :

$$U(x, t) = \beta U(x) \delta^t$$

Ce modèle suppose que la valeur subjective d'une récompense reçue à un moment donné est égale à l'utilité qu'aurait eue immédiatement cette récompense dévaluée par les deux facteurs décrits (Courbe 1) [Kalenscher, 2008]. La représentation est une quasi-hyperbole. On l'interprète ainsi : les récompenses sont à chaque fois séparées par le même délai. Pour une

récompense proche, la récompense la plus petite mais la plus rapide «Vss » est évaluée subjectivement comme supérieure à celle plus tardive mais plus importante « VLL ». En revanche pour des récompenses plus éloignées, il y a une inversion et VLL devient supérieure. Pour des récompenses rapprochées, la plus précoce est surévaluée. Pour des récompenses tardives, le délai les séparant devient confondu et c'est la plus importante qui est choisie.



Courbe 1 : Courbe de décompte quasi-hyperbolique. Elle représente les différentes valeurs et compare les préférences entre deux récompenses (une petite récompense proche dans le temps (small soon : ss) et une plus grande différée (large late : LL)). Le même intervalle de temps sépare les deux choix, mais à différentes périodes (proches ou plus tardives). La plus petite récompense est préférée dans la période proche, et la plus grande dans la période tardive comme le montre l'inversement des projections en ordonnées (Kalenscher, 2008).

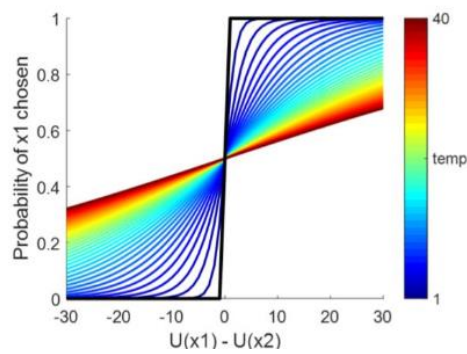
4.1.2 Stochasticité et biais des choix économiques

Nous allons voir dans cette partie comment le choix d'une option par rapport à une autre est décrite quantitativement. Dans la précédente section les choix étaient modélisés en supposant que les sujets sélectionnaient l'action ou le bien dont la valeur subjective leur semblait la plus élevée.

Les modélisations représentent la probabilité de choisir une option parmi d'autres en intégrant la stochasticité des choix qui était observée empiriquement. La stochasticité des choix, autrement appelée température ou bruit (*temp*), est l'échappement au déterminisme statistique. L'illustration de ces modèles est une fonction sigmoïde au travers d'une distribution softmax (courbe 2) [Dayan, 2001] :

$$P_{ij} = \frac{1}{1 + \exp((V_{ij} - V_{jj})/temp)}$$

Il y a une zone dans laquelle les 2 choix semblent se valoir, et le sujet choisira aléatoirement l'un ou l'autre. En dehors de cette zone, les choix sont déterminés.

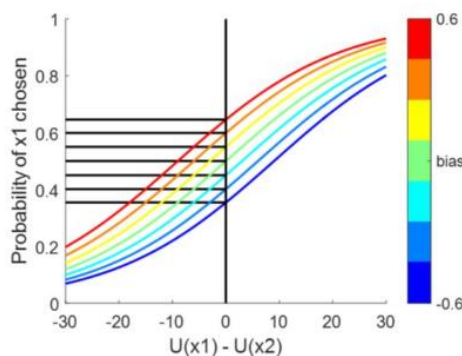


Courbe 2 : Fonction de choix. La figure montre l'effet de la température sur la fonction de choix : quand la température est égale à 1, le choix est déterministe et l'option ayant la plus grande valeur est choisie (ligne noire) ; plus la température est élevée, (bleu à rouge), plus les choix sont aléatoires. (Blain, 2016).

Un biais pour le présent ou pour le futur est ajouté à la fonction de choix.

$$P(x_1) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{U(x_2) - U(x_1) + \text{bias}}{\text{temp}}\right)}$$

Entre 2 récompenses ayant la même utilité, le sujet choisira plus probablement, en fonction de son biais, les récompenses proches (biais pour le présent) ou celles retardées (biais pour le futur), comme le montre la représentation (courbe 3) :



Courbe 3 : Cette fonction de choix montre l'effet d'un biais dans le choix de l'option x1. Quand il n'y a pas de biais (en vert), la probabilité de choisir x1 est égale à 0.5 quand la différence d'utilité entre les deux options est égale à 0. Quand le biais est positif (rouge) ou négatif (bleu), la probabilité de choisir x1 est plus élevée ou moins élevée que 0.5 quand la différence d'utilité entre les deux options est nulle (Blain, 2016).

Cette dévaluation des récompenses différées suit la logique financière de l'inflation même si le calcul neural n'est sans doute pas rationnel. Par exemple, 100 € aujourd'hui n'a pas la même valeur que 100 € dans 3 ans puisqu'il y aura probablement une croissance du prix des biens. Nous semblons avoir raison de dévaluer les valeurs.

Dans les décisions avec un choix intertemporel, notre prise de décision intègre la motivation archaïque à la récompense immédiate et le contrôle cognitif qui prend en compte l'anticipation du futur. Le modèle économique proposé prend en compte ces deux dimensions, la première via le biais en faveur du présent et le second via un dévaluateur rationnel.

Chapitre 2 : Bases cérébrales de la prise de décision entre deux options

Le comportement de décision entre deux options est un processus psychologique décrit par les neurosciences et les sciences cognitives de façon très similaire. Ses différents temps regroupent les opérateurs cognitifs mobilisés en une opération cognitive par laquelle l'individu cherche à résoudre les sous-conflits pour accéder à un but global. Il est théoriquement décomposable en trois étapes qui seront décrites : l'attribution de valeur, le choix et l'évaluation du résultat. [Levy, 2011 ; Rangel, 2008]. Comme les autres processus cérébraux correspondant à des réseaux de rétroactions, ces étapes ne sont pas échelonnables tel que, ni correspondantes à des centres cérébraux individualisables

La première étape s'appuie sur une collection de valeurs constituée par des expériences passées ou a priori. Les attributs de l'objet de choix sont intégrés et un signal de valeur subjective, ou utilité prédite, est délivré pour effectuer le choix. Le réseau cérébral d'attribution des valeurs est localisé en position ventrale et comprend le CPFVM, le SV, le VTA et le CCP [Glimcher, 2011]. Il semblerait que le CPFL soit impliqué également en intégrant les dimensions abstraites ou relatives à des buts à long terme.

Puis les valeurs subjectives accordées à chacune des opportunités sont transformées en signal valeur de l'action. Dans les choix économiques, le choix semble mobiliser le VMPFC et le CCAd associé au DMPFC. Le LPFC semble impliqué dans cette étape pour choisir l'option la moins souvent choisie mais qui pourrait être plus avantageuse à long terme.

Lorsque le choix a été effectué, une évaluation des conséquences du choix compare la valeur subjective du signal à la valeur du résultat effectif. Ce conflit permet une mise à jour et est stocké dans un processus d'apprentissage. Le VTA et le SV sont impliqués dans ce processus.

Ce schéma séquentiel et organisé topographiquement ne correspond pas tout à fait à la réalité comme nous le verrons ensuite.

Chapitre 3 : Contrôle cognitif lors de la prise de décision

Plus précisément pour les choix intertemporels entre deux options, la même organisation ventrale et dorsale est constatée, avec une attribution des valeurs correspondant à la région ventrale (SV, COFm, CPFm), et un contrôle correspondant aux dACC, DMPFC et LPFC. Des zones du système limbique associées au système dopaminergique du cerveau moyen, dont le cortex paralimbique, sont activées de préférence par des décisions impliquant des récompenses immédiatement disponibles. Le LPFC et le cortex pariétal sont d'autant plus activés que le choix effectué entre deux options est celui nécessitant de la patience plutôt que l'impulsivité [McClure, 2004]. Il est plus activé lors des choix effectués par des sujets patients que par des sujets impatients [Peters, 2011]. Un lien statistique montre que l'impulsivité dans les choix intertemporels est plus importante chez les sujets préférant éviter les tâches difficiles [Kool, 2013].

Les hypothèses supposées de l'implication du LPFC étaient qu'il puisse augmenter la valorisation de l'option différée, qu'il permette l'inhibition du choix de l'option immédiate ou qu'il inhibe l'option du choix pour lequel le sujet est biaisé (soit biais pour le présent ou biais pour le futur) [Peters, 2011].

En termes d'économie cognitive, l'exercice du contrôle cognitif nécessite un coût qui est trivialement illustré par le comportement usuel des gens qui tendent à ne pas utiliser de contrôle [Kool, 2010]. Plus une tâche nécessite un contrôle cognitif important plus elle augmente l'activité du LPFC [McGuire, 2010]. Dans le processus de décision, il y a donc évaluation subjective des valeurs des différentes options dans le VMPFC en fonction des différents délais,

et l'évaluation du coût du contrôle cognitif correspondant à l'activation du LPFC [Shenhav, 2013]. La perturbation du fonctionnement du cortex préfrontal gauche (LPFC) gauche, mais non droit, par la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) à basse fréquence entraîne un choix accru de récompenses immédiates sur des récompenses retardées plus importantes [Figner, 2010]. Le conflit entre les différents bénéfices envisagés est géré par un module calculant le bénéfice net de chacune des options pour faire le choix [Miller, 2001]. Le CCAd correspondrait à ce module. La matérialisation de ce coût n'est pas connue même si quelques pistes se dessinent (cf chap 4.4.1.).

Chapitre 4 : Le concept de fatigue cognitive

4.4.1. Développement du concept de fatigue cognitive

L'évaluation clinique de la fatigue s'appuie sur des échelles psychométriques qui n'offrent pas d'aperçu mécanistique susceptible de mieux cibler les interventions thérapeutiques. Elle a été évaluée dans de nombreuses conditions saine ou pathologiques. Dans le cas de pathologies psychiatriques ou neurologiques elle est une dimension clinique transnosographique mais son phénotypage n'est pas établi. Les recherches développées en neurosciences cognitives permettent d'en définir les dimensions et les réseaux fonctionnels neuronaux.

La fatigue cognitive est un concept pour lequel la définition la plus partagée est celle du sentiment d'inconfort apparaissant au cours du temps à l'occasion de la réalisation de tâches cognitives. [Ackerman, 2011].

Les hypothèses de la fatigue cognitive sont physiologiques ou fonctionnelles.

Les hypothèses physiologiques étaient inspirées de la physiologie musculaire. Le premier concept étudié fut celui d'égo déplétion. C'est une réduction temporaire de la capacité de volonté à s'engager dans une action volontaire [Muraven, 1998]. Autrement défini, c'est tout ce qui peut diminuer l'exercice volontaire des fonctions cognitives qui devraient amener l'agent

à s'engager dans des tâches définies en fonction d'un objectif bien défini. La démonstration était la mise en concurrence, dans la même salle, d'agents ayant mangé des cookies et d'agents n'ayant le droit de manger que des radis -alors qu'un bol de cookies était posé devant eux- dans une tâche de résolution d'une énigme irrésolvable. Les mangeurs de cookies abandonnaient au bout de 19 minutes en moyenne alors que les mangeurs de radis ne tenaient que 8 minutes. L'interprétation des résultats était que les mangeurs de radis devaient exercer du contrôle cognitif pour ne pas se jeter sur les cookies. Ils commençaient donc l'épreuve avec un stock de contrôle cognitif diminué, et donc plus rapidement épuisable (Baumeister, 1998). Le best-seller de Baumeister conseillait aux lecteurs de boire un verre de citronnade sucrée pour réapprovisionner ses réserves de contrôle cognitif. 3 critiques peuvent être formulées. Le concept est insuffisamment défini et s'est trouvé accepté dans des définitions différentes. L'opérationnalisation est discutable (l'étude initiale entraînait une double frustration entraînant un désintérêt de la tâche plutôt qu'une egodepletion, c'était plutôt une mesure de résistance à la frustration). Enfin les statistiques fréquentistes permettent de préciser dans quelle mesure 2 variables sont liées de façon déductive et ne correspondent probablement pas à la question posée au niveau concret des comportements [Xu, 2014]. L'egodepletion considèrerait que les performances dépendent d'un stock d'énergie disponible, donc que les capacités d'engagement dans une tâche demeuraient tant que la réserve d'énergie n'était pas épuisée [Baumeister, 2007].

Ce modèle est remis en cause par la démonstration que des niveaux d'incitation différents modifient les performances. Mais la manipulation du sujet [Job, 2010], les placebo [Kurzban, 2010] et l'augmentation de la récompense [Hagger, 2010] améliore en effet la performance alors même qu'elle diminuait.

D'autres théories supposent qu'un substrat biologique, déchet de l'activité neuronale, s'accumule [Koeske, 1989; McClure, 2007]. Ces déchets métabolites s'accumuleraient d'autant plus qu'une région soit beaucoup sollicitée, dépassant les capacités d'élimination. Ces déchets réduiraient l'excitabilité neuronale.

4.4.2. Théorie de la décision basée sur la valeur attendue de contrôle EVC

Un autre modèle de fatigabilité va être développé, basé sur une allocation des ressources cognitives en fonction du bénéfice escompté. L'attribution du contrôle cognitif est basée sur une évaluation de la valeur de contrôle attendue (EVC : expecting value of control). C'est un modèle normatif qui intègre trois facteurs critiques : le gain attendu d'un processus contrôlé, la

quantité de contrôle qui doit être investie pour obtenir ce résultat et le coût en termes d'effort cognitif. Le CCAd intégrerait ces informations, en les utilisant pour déterminer si, où et combien de contrôle à allouer. Il spécifie à la fois l'identité et l'intensité des signaux de contrôle qui maximisent l'EVC estimé [Shenhav, 2013].

$$EVC = Pr \times Vr - Coût$$

(Pr : Probabilité d'obtention de la récompense, Vr : utilité de la récompense, Coût : coût de contrôle cognitif nécessaire pour accéder à la récompense)

Cette hypothèse fonctionnelle semble plus probable. [Kurzban, 2013; Kool, 2014; Inzlicht, 2014]. Le coût cognitif serait dû à la limitation des capacités du contrôle cognitif qui ne pourrait traiter qu'un flux limité d'informations simultanément et sans interférence. Il favorise certaines tâches à d'autres qui auraient pu apporter des récompenses. La théorie de la surestimation des tâches stipule que la décroissance des performances surviendrait de la conjonction de 2 phénomènes : une surestimation systématique de la valeur de la tâche et l'apprentissage de la vraie valeur de la tâche au cours des expériences. La surestimation est une observation empirique ; par exemple avoir à calculer pour la première fois une addition avec dix nombres est estimé comme difficile ; la deuxième fois c'est estimé moins haut. Lorsque plusieurs tâches sont effectuées, l'allocation des ressources cognitives détermine les performances, à la fois pour les tâches cibles et non cibles. Les coûts et bénéfices expérimentés après le résultat d'une tâche alimentent une autre itération de la même séquence de tâches, avec un ajustement continu des décisions d'allocation, mais une tentative de limitation de la fatigue cognitive. Les régions préfrontales latérales sont engagées par ces tâches fastidieuses, leur engagement s'accompagne d'une sensation d'effort mental, des réductions de l'activité préfrontale latérale accompagnent les réductions de performance des tâches et des modifications de l'activité préfrontale latérale [Kurzban, 2013].

La modélisation proposée de la fatigue cognitive est donc un rapport [coût du contrôle cognitif/bénéfice du contrôle cognitif], avec au numérateur l'estimation du coût du contrôle cognitif d'inhibition d'un choix pour en favoriser un autre, et au dénominateur l'estimation du bénéfice de la récompense qui serait permise par cette inhibition. La conséquence fonctionnelle est que lorsque le sujet exerce du contrôle, alors le coût du contrôle augmente, il met moins de contrôle dans ses choix qui deviennent impulsifs.

$$Fatigue\ cognitive = Coût\ du\ contrôle\ cognitif / Bénéfice\ du\ contrôle\ cognitif$$

4.4.3. Les modifications de l'impulsivité comme reflet de la fatigue cognitive

L'outil principal de mesure de la fatigue cognitive était antérieurement la baisse des performances. La plupart du temps les performances diminuent avec le temps passé à une tâche, surtout si elle est difficile, rapide et contraignante. Une tâche avec de nombreux stimuli, un niveau de difficulté important et des pauses strictes et courtes favorise la baisse de performance. [Hockey, 2013; Robert, 1997]. Mais son évolution est fluctuante, par exemple une augmentation de la performance est souvent observée en fin de tâche [Ackerman, 2011]. Elle peut être également manipulée par un contexte, par des récompenses, par des encouragements, par un objectif concret.

Une étude évaluant l'impulsivité dans des choix monétaires inter temporels au cours d'une longue journée de tâches cognitives, a mis en évidence que la modification du niveau d'impulsivité est un évaluateur de la fatigue cognitive [Blain, 2016]. Dans cette étude, 2 groupes de sujets sains effectuaient des tâches cognitives (N-back et N-switch) de niveau faible ou difficile en fonction des groupes. Ils effectuaient également une tâche de choix monétaire intertemporel intercurrente toutes les minutes. Elle met en évidence une conservation du niveau de performance mais une augmentation de l'impulsivité au cours du temps dans le groupe faisant des tâches difficiles (figure 13 et 14). Elle montre que la modification de l'impulsivité des choix est un meilleur reflet de la fatigue cognitive.

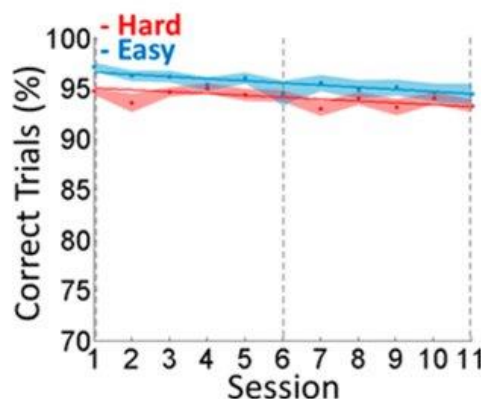


Fig. 13 : Pourcentage de réponses bonnes (reflet de la performance) en fonction du temps. En rouge, le groupe ayant des tâches difficiles (hard). En bleu celui avec des tâches faciles (easy). On constate une conservation de la performance pour les tâches faciles et difficiles.

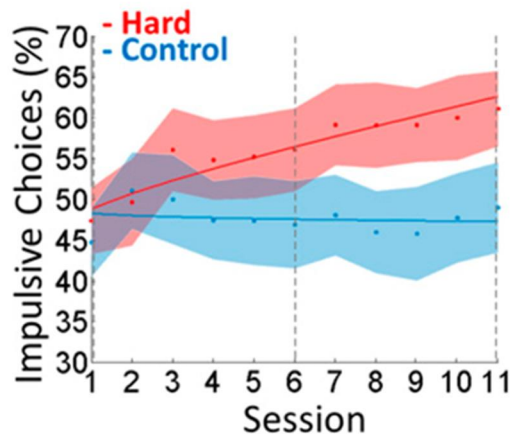


Fig. 14 : Augmentation significative de l'impulsivité des choix (c.à.d. choix de la récompense petite mais précoce) chez le groupe effectuant des tâches difficiles comparé au groupe tâches faciles. On observe une augmentation significative de l'impulsivité au cours du temps dans le groupe condition difficile.

4.4.3. Le CPFL est le médiateur entre la fatigue cognitive et l'impulsivité

Au cours de la même étude [Blain, 2016], des IRMf étaient faites chez les sujets des deux groupes au début, au milieu et à la fin de la journée lorsqu'ils effectuaient des choix intertemporels. Une interaction significative entre le niveau de difficulté et le nombre de session de tâches effectuées a été observée dans le cortex pré-frontal dorso-latéral (CPFL, gyrus frontal médian). Les sujets faisant des tâches cognitives difficiles ont une diminution de l'activité du CPFDL (figure 15).

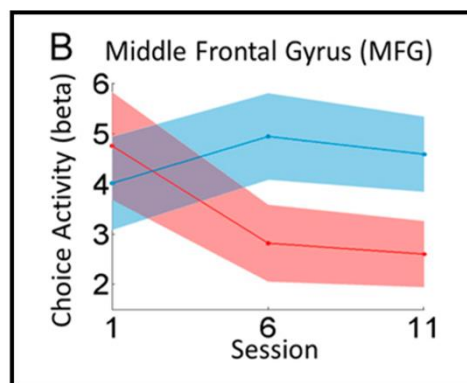


Fig. 15 : activité cérébrale au moment d'un choix intertemporel en fonction de la session. Il y a une diminution significative de l'activité cérébrale en IRMf au niveau du MFG

L'utilisation du modèle bayésien montrait que le CPFDL était le médiateur de l'impulsivité des choix et que l'effet des difficultés des sessions étaient médiées par le changement d'activité du CPFDL droit.

Au total, l'exercice d'un contrôle cognitif intense sur plusieurs heures réduit l'activité du CPFDL, ce qui nuit à la capacité de résister à la tentation de récompenses immédiates dans les choix intertemporels. L'impulsivité des choix ne résulte pas de la nécessité de séparer les ressources cognitives entre les tâches exécutives et les tâches de choix. L'activité du DLPFC (précisément le gyrus frontal gauche moyen) est le médiateur des effets de la fatigue cognitive sur l'impulsivité des choix.

Une stricte conception de la dépendance des performances à un substrat biologique, que ce soit une ressource ou un déchet neural (rejetant toute implication de la motivation) et les théories strictement motivationnelles (rejetant toute implication de ressource) ne peuvent rendre compte de la dissociation entre l'impulsivité dans les choix (qui augmentent avec la fatigue exécutive) et les performances exécutives (qui restent stables avec la fatigue cognitive). Le substrat de l'augmentation du coût n'est pas élucidé. Le modèle doit retrouver une augmentation du coût du contrôle cognitif, en intégrant l'implication de ressources et une influence motivationnelle.

Chapitre 5 : Synthèse de la fatigue cognitive et du TDAH

5.4.1. Rappel des données d'intérêt décrites chez les sujets TDAH

Nous avons vu que les différentes techniques d'exploration de données révèlent trois groupes d'anomalies neuropsychologiques dans le TDAH. Le premier est un défaut de contrôle cognitif et comportemental. Il est sous-tendu par des anomalies fronto-dorso-striatales. Le contrôle cognitif est moins important et plus rapidement épuisable chez les sujets avec un TDAH. (Sonuga-Barke, 2010). L'impulsivité cognitive accrue est soutenue par des troubles de l'inhibition dans la planification des actes et de l'anticipation des conséquences du comportement. Ils manifestent des symptômes de fatigue cognitive plus précocement et avec une intensité plus importante [Reimer, 2007]. Le second est un traitement temporel altéré, avec une « myopie pour le futur » augmentant le biais pour le présent. Le troisième est une anomalie de la motivation, sous-tendue par un défaut du réseau ventro-médian- striato- limbique et entraînant un excès de dévaluation.

Nous retrouvons des arguments d'imagerie et comportementaux qui nous permettent de supposer que les patients avec un TDAH auraient une fatigabilité cognitive accrue entraînant l'impulsivité qui les caractérise.

5.4.2. Le TDAH : un modèle de fatigabilité cognitive très précoce ?

Les observations faites d'une part à propos de la fatigue cognitive et d'autre part du TDAH permettent de tester l'hypothèse du TDAH comme un paradigme de fatigabilité cognitive très précoce.

La fatigue cognitive est corrélée à l'impulsivité dans les choix intertemporels. L'impulsivité augmente avec l'effort cognitif et est corrélée à une diminution de l'activité du CPFL [Blain, 2016], siège du contrôle exécutif. Le TDAH de l'adulte est caractérisé par l'association entre les symptômes d'impulsivité dans les choix économiques, des manifestations concrètes de dévaluation temporelle et un dysfonctionnement méso-cortico-limbique avec un CPFL hypofonctionnel [Hart, 2013] suggérant un lien entre la fatigabilité cognitive et un défaut de self-control dans cette pathologie.

La fatigue cognitive n'est que peu étudiée dans les pathologies psychiatriques présentant des symptômes affectant la motivation et la décision (épisodes dépressifs majeurs, TDAH, ...), pourtant elle y est prééminente et est une plainte fréquente des patients.

La mise en place d'un protocole de recherche explorant la fatigue cognitive chez les sujets avec un TDAH comparés aux sujets sains est en cours. Il est soutenu par le service de psychiatrie adulte de la Pitié-Salpêtrière qui a une activité spécialisée pour le diagnostic et la prise en charge du TDAH chez l'adulte, et l'équipe de recherche « motivation, cerveau et comportement » de l'Institut du Cerveau et de la Moelle.

Cette étude comparera les performances, la dépense cognitive (estimée par mesure pupillaire), l'impulsivité (illustrée par des choix intertemporels) de patients TDAH et de sujets sains au cours d'exercices cognitifs (tâche de N-switch).

La tâche de N-switch sera à la fois le mode d'induction de la fatigue et la mesure du niveau de performance cognitive. Elle durera 2 heures. Dans cette tâche, une lettre apparaît à l'écran pour une durée d'une seconde avant de disparaître et d'être remplacée par une autre lettre. Ces lettres ont trois caractéristiques : elles sont de couleur rouge ou verte, des majuscules ou des

minuscules, des consonnes ou des voyelles. En fonction de l'indice contextuel (la couleur) les sujets doivent indiquer si la lettre est une consonne ou une voyelle (pour la couleur 1) ou si elle est majuscule ou minuscule (pour la couleur 2). La difficulté varie en fonction de la fréquence de changement de couleur de la lettre. La tâche de N-switch implique une implication attentionnelle, une mise à jour de la règle en mémoire de travail et une inhibition de la règle précédente. C'est une tâche qui entraîne une dépense exécutive importante. Comme le montrait l'étude présentée dans la partie précédente, on s'attend à ce que la performance soit stable. La fatigue cognitive sera évaluée par la mesure du diamètre pupillaire (Kahneman, 1969).

Les tâches de choix économiques intertemporels seront effectuées fréquemment, proposant deux montants monétaires différents et deux délais (immédiat ou différé). Le participant devra indiquer sa préférence. La mesure d'impulsivité cognitive sera l'évolution de la proportion du choix de l'option monétaire immédiate au cours du temps [Figner, 2010].

Deux qualités de ce protocole méritent d'être soulignées. La première est que la tâche est comparable à une activité bureautique nécessitant une implication attentionnelle soutenue importante et étant peu motivante car répétitive. Elle reprend ainsi des contraintes professionnelles rencontrées dans de nombreux postes dans le secteur tertiaire. Elle met le patient dans une situation écologique. La seconde est qu'elle implique les fonctions attentionnelles, la fatigue cognitive, l'impulsivité dans les choix économiques, la dévaluation temporelle qui sont des domaines déficitaires chez les sujets TDAH. Cette étude, en impliquant plusieurs réseaux neuronaux, est une approche globale du TDAH.

Une modélisation computationnelle sera effectuée, permettant d'établir un profil de modification des choix en fonction du niveau de fatigue. Ceci permettra d'évaluer si le TDAH a des signes précoces de dépense cognitive importante associée à une modification de l'impulsivité et si le profil computationnel est superposable à celui du sujet sain avec un coefficient de fatigabilité très supérieur.

L'originalité de cette recherche est de combiner la fatigue cognitive, la notion de récompense et les troubles exécutifs, à travers l'hypothèse générale d'une fatigabilité cognitive très précoce dans cette affection, et d'en proposer une modélisation computationnelle.

Les objectifs globaux sont de mieux caractériser les problèmes attentionnels et de prise de décision dans ce trouble, de définir des marqueurs cognitifs pour monitorer les effets du traitement (voire de prédire leurs effets), d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques des mécanismes cognitifs précis et d'améliorer la compréhension de la fatigue cognitive dans un contexte pathologique.

Conclusion

Le TDAH est un exemple type de manque de moyens diagnostics pour établir le diagnostic aux niveaux individuel et interindividuel de façon fiable et reproductible. Ses symptômes décrits sont probablement des symptômes secondaires de dysfonctionnements de réseaux ou de fonctions cérébraux distincts dont découle le comportement pathologique. La subjectivité du patient et les comorbidités nombreuses teintent la clinique et imposent de les interpréter. Le diagnostic est actuellement seulement envisageable par l'examen clinique psychiatrique puisque ni les examens paracliniques ni les bilans neuropsychologiques ne donnent d'arguments suffisants. Enfin, il y a un continuum de comportements entre le sain et le pathologique donc il est complexe de fixer le seuil précis de traitement.

Nous avons vu que le syndrome persiste probablement depuis plusieurs siècles en nous appuyant sur des arguments littéraires et génétiques. Il n'était pas caractérisé comme dysfonctionnant ni comme cause de souffrance psychique. Ce trouble plurifactoriel existe parce que l'intégration du phénotype génétique avec l'environnement entraîne un dysfonctionnement. Cette notion est subtile et est la cause de la controverse à propos du diagnostic de TDAH. Parmi les symptômes initialement décrits nous avons retrouvé les troubles attentionnels et l'impulsivité. A partir du moment où la souffrance psychique a été considérée, les patients ont révélé que leurs plaintes majeures étaient liées à ces deux groupes de symptômes.

Nous nous sommes donc penchés sur la version pour le délai, les troubles de la projection à long terme et l'impulsivité cognitive. La revue de la littérature des études d'imagerie conclut pour le moment à un retard de maturation corticale maximale dans la région frontale, un déficit des faisceaux de neurones reliant le cortex frontal inférieur et les ganglions de la base, une hypoactivation pré-frontale dorso-latérale pendant les tâches de contrôle cognitif et un défaut d'activation striatale ainsi que du cortex pré-frontal ventromédian en fonction du délai des récompenses qui causent une dévaluation temporelle excessive. Elle est mise concrètement en évidence par les difficultés financières fréquentes des sujets avec TDAH qui sont provoquées par un défaut d'épargne et un excès de dépenses associées à des taux d'intérêts élevés. Les descriptions neuropsychologiques apportent des arguments dans ce sens. Nous avons donc montré que la dévaluation temporelle est associée aux symptômes d'impulsivité et à un défaut

anatomique et fonctionnel du réseau méso-cortico-limbique. Cette conclusion rapproche le TDAH des descriptions de la fatigue cognitive.

La fatigue cognitive, comme paradigme de fonctionnement cérébral lors d'efforts cognitifs prolongés, a permis la démonstration de la décroissance de l'excitabilité du cortex pré-frontal dorso-latéral du fait de son utilisation intense et prolongée (quelques heures à quelques semaines), qui est révélée dans des tâches de second ordre n'impliquant pas explicitement de réponses correctes (comme l'impulsivité dans les choix intertemporels) et qui dans le même temps être compensée dans les tâches de premier ordre impliquant des réponses correctes (dans des tâches comme la tâche de n-back ou de n-switch). Sans confirmer une théorie de la fatigue cognitive ni le rôle du gyrus frontal moyen dans les choix intertemporels, les études actuelles permettent de prédire des comportements au niveau individuel. Elles fournissent ainsi des informations permettant des spéculations sur les théories les plus probables.

Les arguments qui nous ont poussé à nous intéresser à cette pathologie sont d'ordres différents. Le TDAH est chronique et d'autant plus invalidant qu'il est stable dans le temps (par rapport à une évolution par poussées par exemple). Le diagnostic est souvent délicat à assurer parce que les symptômes comportementaux sont secondaires et doivent être interprétés. Une cause commune qui pourrait permettre de qualifier le TDAH n'est pas encore trouvée. Les risques sont soit un mésusage du diagnostic, soit un déni. L'évolution rapide des neurosciences et des technologies d'investigation permettent d'imaginer que l'exploration étiopathogénique apportera des réponses concluantes. Ce trouble est d'autant plus intrigant qu'il dépend d'un environnement proche (familial, éducateurs) et lointain (culture, technologie, nécessités professionnelles). Nous espérons participer à la compréhension des troubles attentionnels et de prise de décision dans le cadre du TDAH, définir des biomarqueurs cognitifs pour améliorer l'objectivation du diagnostic et l'efficacité des traitements et envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques pour compenser ou remédier des mécanismes cognitifs précis.

La principale limite de ce travail est que l'hypothèse d'une fatigabilité cognitive excessive comme cause de l'impulsivité dans les choix intertemporels chez les sujets TDAH est basée sur une association supposée de modèles qui n'a pas été testée. C'est ce que nous nous proposons de faire par une étude clinique à venir.

BIBLIOGRAPHIE

A

Ackerman, Phillip L. *Cognitive fatigue: Multidisciplinary perspectives on current research and future applications*. American Psychological Association, 2011.

Arnold, L. Eugene, and Robert A. DiSilvestro. "Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 15.4 (2005): 619-627.

Arnsten, Amy FT, and Bao-Ming Li. "Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions." *Biological psychiatry* 57.11 (2005): 1377-1384.

B

Bange, François, and Marie-Christine Mouren-Siméoni. *Comprendre et soigner l'hyperactivité chez l'adulte*. Dunod, 2009.

Barkley, Russell A., Kevin Murphy, and Denise Kwasnik. "Psychological adjustment and adaptive impairments in young adults with ADHD." *Journal of Attention Disorders* 1.1 (1996 a.): 41-54.

Barkley, Russell A., Kevin R. Murphy, and Denise Kwasnik. "Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder." *Pediatrics* 98.6 (1996 b.): 1089-1095.

Barkley, Russell A., and Joseph Biederman. "Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 36.9 (1997 a.): 1204-1210.

Barkley, Russell A. "Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD." *Psychological bulletin* 121.1 (1997 b.): 65.

Barkley, R. A. "Attention-deficit hyperactivity disorder: A new theory suggests the disorder results from a failure in self-control. ADHD may arise when key brain circuits do not develop properly, perhaps because of an altered gene or genes." *Scientific American* (1998): 44-49.

Barkley, Russell A., et al. "Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 45.2 (2006): 192-202.

Barkley, Russell A. "The assessment of executive functioning using the Barkley Deficits in Executive Functioning Scales." *Handbook of executive functioning*. Springer, New York, NY, 2014. 245-263.

Baumeister, Roy F., Kathleen D. Vohs, and Dianne M. Tice. "The strength model of self-control." *Current directions in psychological science* 16.6 (2007): 351-355.

Beauchaine, Theodore P., Itzhak Ben-David, and Aner Sela. "Attention-deficit/hyperactivity disorder, delay discounting, and risky financial behaviors: A preliminary analysis of self-report data." *PloS one* 12.5 (2017): e0176933.

Bechara, A., Damasio, H. et Damasio, A. R., « Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. », *Cereb cortex*, vol. 10, n° 3, 2000, p. 295-307.

Besson M, Suarez S, Cormier A, et al. Chronic nicotine exposure has dissociable behavioural effects on control and beta2-/- mice. *Behav Genet* 2008 ; 38 : 503-14

Biederman, Joseph, and Thomas Spencer. "Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder." *Biological psychiatry* 46.9 (1999): 1234-1242.

Blain, Bastien, Guillaume Hollard, and Mathias Pessiglione. "Neural mechanisms underlying the impact of daylong cognitive work on economic decisions." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113.25 (2016): 6967-6972.

Boix, Fernando, et al. "Chronic L-deprenyl treatment alters brain monoamine levels and reduces impulsiveness in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Behavioural brain research* 94.1 (1998): 153-162.

Booth, James R., et al. "Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 46.1 (2005): 94-111.

Bora, E., and C. Pantelis. "Meta-analysis of social cognition in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): comparison with healthy controls and autistic spectrum disorder." *Psychological medicine* 46.4 (2016): 699-716.

Bourneville D.M.. *Traité médico-pédagogique sur les différentes formes d'idiotie*. 1897

Braun, K., et al. "Maternal separation followed by early social deprivation affects the development of monoaminergic fiber systems in the medial prefrontal cortex of Octodon degus." *Neuroscience* 95.1 (1999): 309-318.

Braun, Katharina, and Jörg Bock. "The experience-dependent maturation of prefronto-limbic circuits and the origin of developmental psychopathology: implications for the pathogenesis and therapy of behavioural disorders." *Developmental Medicine & Child Neurology* 53 (2011): 14-18.

Brennan AR, Arnsten AF. Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. *Ann NY Acad Sci* 2008 ; 1129 : 236-45

Brook, Judith S., et al. "Adolescent ADHD and adult physical and mental health, work performance, and financial stress." *Pediatrics* (2013): peds-2012.

Brookes, K., et al. "The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes." *Molecular psychiatry* 11.10 (2006): 934.

Brown, Thomas E. *ADHD comorbidities: Handbook for ADHD complications in children and adults*. American Psychiatric Pub, 2009.

Buckner, Randy L., Jessica R. Andrews Hanna, and Daniel L. Schacter. "The brain's default network." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124.1 (2008): 1-38.

Bush, George, Phan Luu, and Michael I. Posner. "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." *Trends in cognitive sciences* 4.6 (2000): 215-222.

Burgess, John R., et al. "Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder." *The American journal of clinical nutrition* 71.1 (2000): 327S-330S.

C

Castellanos, F. Xavier, et al. "Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Jama* 288.14 (2002): 1740-1748.

Castellanos, F. Xavier, et al. "Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction." *Trends in cognitive sciences* 10.3 (2006): 117-123.

Castellanos, F. Xavier, et al. "Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological psychiatry* 63.3 (2008): 332-337.

Ciliax, Brian J., et al. "Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain." *Journal of Comparative Neurology* 409.1 (1999): 38-56.

Cockshell, Susan J., and Jane L. Mathias. "Cognitive deficits in chronic fatigue syndrome and their relationship to psychological status, symptomatology, and everyday functioning." *Neuropsychology* 27.2 (2013): 230.

Cortese, Samuele, et al. "Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot MRI study." *The World Journal of Biological Psychiatry* 13.3 (2012): 223-231.

Crichton, Alexander. *An Inquiry Into the Nature and Origin of Mental Derangement: Comprehending a Concise System of the Physiology and Pathology of the Human Mind. And a History of the Passions and Their Effects*. Vol. 2. T. Cadell, junior, and W. Davies, 1798.

Cubillo, Ana, et al. "A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention." *cortex* 48.2 (2012): 194-215.

D

Dayan, Peter, and Laurence F. Abbott. *Theoretical neuroscience*. Vol. 806. Cambridge, MA: MIT Press, 2001.

DeLuca, John, et al. "Cognitive functioning is impaired in patients with chronic fatigue syndrome devoid of psychiatric disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 62.2 (1997): 151-155.

Depue, Brendan E., et al. "Behavioral performance predicts grey matter reductions in the right inferior frontal gyrus in young adults with combined type ADHD." *Psychiatry Research: Neuroimaging* 182.3 (2010): 231-237.

Depue, Brendan E., et al. "Symptom-correlated brain regions in young adults with combined-type ADHD: Their organization, variability, and relation to behavioral performance." *Psychiatry Research: Neuroimaging* 182.2 (2010 b.): 96-102.

Dickstein, Steven G., et al. "The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47.10 (2006): 1051-1062.

Dodds, Chris M., et al. "Methylphenidate has differential effects on blood oxygenation level-dependent signal related to cognitive subprocesses of reversal learning." *Journal of Neuroscience* 28.23 (2008): 5976-5982.

DSM-III: the 3d edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric Association 1980

DSM-IV: the 4th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric Association 1994

DSM-5: the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric Association 2015

Dupagne D. Le retour des zappeurs. 2013. ISBN-13: 978-1492183303 ISBN-10: 149218330X

Durston, Sarah, et al. "Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48.9 (2007): 881-889.

Durston, Sarah, Janna van Belle, and Patrick de Zeeuw. "Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological psychiatry* 69.12 (2011): 1178-1184.

E

Easton, Neil, et al. "Guanfacine produces differential effects in frontal cortex compared with striatum: assessed by pHMRI BOLD contrast." *Psychopharmacology* 189.3 (2006): 369-385.

Ellison-Wright, Ian, Zoë Ellison-Wright, and Ed Bullmore. "Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis." *BMC psychiatry* 8.1 (2008): 51.

Epstein, Jeffery N., et al. "ADHD-and medication-related brain activation effects in concordantly affected parentó child dyads with ADHD." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48.9 (2007): 899-913.

F

Faber Taylor, Andrea, and Frances E. Kuo. "Could exposure to everyday green spaces help treat ADHD? Evidence from children's play settings." *Applied Psychology: Health and Well-Being* 3.3 (2011): 281-303.

Faraone, Stephen V., et al. "Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview." *Biological psychiatry* 48.1 (2000): 9-20.

Faraone SV, Doyle AE. The nature and heritability of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2001 ; 10 : 299-316, viii-ix

Faraone, Stephen V., et al. "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological psychiatry* 57.11 (2005): 1313-1323.

Figner, Bernd, et al. "Lateral prefrontal cortex and self-control in intertemporal choice." *Nature neuroscience* 13.5 (2010): 538.

Fishburn, Peter C., and Ariel Rubinstein. "Time preference." *International economic review* (1982): 677-694.

Franke, Barbara, Benjamin M. Neale, and Stephen V. Faraone. "Genome-wide association studies in ADHD." *Human genetics* 126.1 (2009): 13-50.

Friedman, Yona. *L'architecture de survie: où s' invente aujourd'hui le monde de demain*. Vol. 18. Casterman, 1978.

Frodl, T., et al. "Reduced expression of glucocorticoid-inducible genes GILZ and SGK-1: high IL-6 levels are associated with reduced hippocampal volumes in major depressive disorder." *Translational psychiatry* 2.3 (2012): e88.

Fumagalli, F., et al. "BDNF gene expression is reduced in the frontal cortex of dopamine transporter knockout mice." *Molecular psychiatry* 8.11 (2003): 898.

Furukawa, Emi, et al. "Abnormal striatal BOLD responses to reward anticipation and reward delivery in ADHD." *PloS one* 9.2 (2014): e89129.

G

Gainetdinov, Raul R., and Marc G. Caron. "An animal model of attention deficit hyperactivity disorder." *Molecular medicine today* 6.1 (2000): 43-44.

Gatzke-Kopp, Lisa M., et al. "Neurological correlates of reward responding in adolescents with and without externalizing behavior disorders." *Journal of Abnormal Psychology* 118.1 (2009): 203.

Glimcher, Paul W. *Foundations of neuroeconomic analysis*. OUP USA, 2011.

Gonzalez-Burgos, I., et al. "Cytoarchitectural impairments in the medium spiny neurons of the Nucleus Accumbens core of hyperactive juvenile rats." *International Journal of Developmental Neuroscience* 28.6 (2010): 475-480.

Graziano, Paulo A., et al. "ADHD symptomatology and risky health, driving, and financial behaviors in college: the mediating role of sensation seeking and effortful control." *Journal of attention disorders* 19.3 (2015): 179-190.

Green, Leonard, Nathanael Fristoe, and Joel Myerson. "Temporal discounting and preference reversals in choice between delayed outcomes." *Psychonomic Bulletin & Review* 1.3 (1994): 383-389.

H

Haber, Suzanne N. "The primate basal ganglia: parallel and integrative networks." *Journal of chemical neuroanatomy* 26.4 (2003): 317-330.

Hagger, Martin S., et al. "Ego depletion and the strength model of self-control: a meta-analysis." *Psychological bulletin* 136.4 (2010): 495.

Han, Doug Hyun, et al. "The effect of methylphenidate on Internet video game play in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Comprehensive psychiatry* 50.3 (2009): 251-256.

Hare, Todd A., Colin F. Camerer, and Antonio Rangel. "Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system." *Science* 324.5927 (2009): 646-648.

Hart, Heledd, et al. "Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36.10 (2012): 2248-2256.

Hart, Heledd, et al. "Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects." *JAMA psychiatry* 70.2 (2013): 185-198.

Hartley, Sigan L., and Darryn M. Sikora. "Which DSM-IV-TR criteria best differentiate high-functioning autism spectrum disorder from ADHD and anxiety disorders in older children?." *Autism* 13.5 (2009): 485-509.

Hesslinger, B., et al. "Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder." *Neuroscience letters* 328.3 (2002): 319-321.

Hervey, Aaron S., Jeffery N. Epstein, and John F. Curry. "Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review." *Neuropsychology* 18.3 (2004): 485.

Heyser CJ, Wilson MC, Gold LH. Coloboma hyperactive mutant exhibits delayed neurobehavioral developmental milestones. *Brain Res Dev* 1995 ; 89 : 264-9.

Hinshaw, Stephen P. "Intervention research, theoretical mechanisms, and causal processes related to externalizing behavior patterns." *Development and Psychopathology* 14.4 (2002): 789-818.

Hockey, G. Robert J. "Compensatory control in the regulation of human performance under stress and high workload: A cognitive-energetical framework." *Biological psychology* 45.1-3 (1997): 73-93.

Hockey, Robert. *The psychology of fatigue: Work, effort and control*. Cambridge University Press, 2013.

Hoffmann, 1854, *Der Struwwelpeter : oder Lustige geschichten und drollige bilder*, Leipzig, Verlag

Hurst, Ruth M., et al. "Internal consistency and discriminant validity of a delay-discounting task with an adult self-reported ADHD sample." *Journal of Attention Disorders* 15.5 (2011): 412-422.

I

Ikeda, H., et al. "Spiraling dopaminergic circuitry from the ventral striatum to dorsal striatum is an effective feed-forward loop." *Neuroscience* 241 (2013): 126-134.

Institut national de la santé et de la recherche médicale, Expertise collective. *Troubles mentaux - Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent*. Paris: *INSERM*; 2002.

Inzlicht, Michael, Brandon J. Schmeichel, and C. Neil Macrae. "Why self-control seems (but may not be) limited." *Trends in cognitive sciences* 18.3 (2014): 127-133.

J

Job, Veronika, Carol S. Dweck, and Gregory M. Walton. "Ego depletion: Is it all in your head? Implicit theories about willpower affect self-regulation." *Psychological science* 21.11 (2010): 1686-1693.

Johansen, Espen Borgå, et al. "Origins of altered reinforcement effects in ADHD." *Behavioral and Brain Functions* 5.1 (2009): 7.

Johnston, Charlotte, and Jonathan S. Jassy. "Attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional/conduct problems: Links to parent-child interactions." *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 16.2 (2007): 74.

Johnston, Charlotte, et al. "Parenting in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)." *Clinical Psychology Review* 32.4 (2012): 215-228.

K

Kalenscher, Tobias, and Cyriel MA Pennartz. "Is a bird in the hand worth two in the future? The neuroeconomics of intertemporal decision-making." *Progress in neurobiology* 84.3 (2008): 284-315.

Kahneman D, Tursky B; Shapiro D; Crider A. Pupillary, heart rate, and skin resistance changes during a mental task. *Journal of Experimental Psychology* 1969 ; Vol 79 1, Pt.1, Jan 1969, 164-167.

Kasperek, Tomas, Pavel Theiner, and Alena Filova. "Neurobiology of ADHD from childhood to adulthood: findings of imaging methods." *Journal of attention disorders* 19.11 (2015): 931-943.

Kessler, Ronald C., et al. "The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication." *American Journal of psychiatry* 163.4 (2006): 716-723.

Kinsbourne, Marcel. "Minimal brain dysfunction as a neurodevelopmental lag." *Annals of the New York Academy of Sciences* 205.1 (1973): 268-273.

Koeske, Gary F., and Randi Daimon Koeske. "Work load and burnout: Can social support and perceived accomplishment help?." *Social Work* 34.3 (1989): 243-248.

- Knouse, Laura E., and Steven A. Safren. "Current status of cognitive behavioral therapy for adult attention-deficit hyperactivity disorder." *Psychiatric Clinics* 33.3 (2010): 497-509.
- Konofal, Eric, et al. "Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 158.12 (2004): 1113-1115.
- Konrad, Kerstin, et al. "Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study." *Biological psychiatry* 59.7 (2006): 643-651.
- Konrad, Kerstin, and Simon B. Eickhoff. "Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder." *Human brain mapping* 31.6 (2010): 904-916.
- Kooij JJ, Huss M, Asherson P et coll. Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD. *J Atten Disord* 2012 ; 16 (5 suppl.) : 3S-19S.
- Kool, Wouter, et al. "Neural and behavioral evidence for an intrinsic cost of self-control." *PloS one* 8.8 (2013): e72626.
- Kool, Wouter, and Matthew Botvinick. "A labor/leisure tradeoff in cognitive control." *Journal of Experimental Psychology: General* 143.1 (2014): 131.
- Kraepelin E., 8ème du Traité de Psychiatrie, 1909
- Krain, Amy L., and F. Xavier Castellanos. "Brain development and ADHD." *Clinical psychology review* 26.4 (2006): 433-444.
- Kuntsi J, Neale BM, Chen W, Faraone SV, Asherson P. The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD. *Behavioral and Brain Function* 2006; 2:27.
- Kurzban, Robert. "Does the brain consume additional glucose during self-control tasks?." *Evolutionary Psychology* 8.2 (2010): 147470491000800208.
- Kurzban, Robert, et al. "An opportunity cost model of subjective effort and task performance." *Behavioral and Brain Sciences* 36.6 (2013): 661-679.
- Kushlev, Kostadin, Jason Proulx, and Elizabeth W. Dunn. "Silence your phones: Smartphone notifications increase inattention and hyperactivity symptoms." *Proceedings of the 2016 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems*. ACM, 2016.
- L**
- Lecendreux, Michel, Eric Konofal, and Stephen V. Faraone. "Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France." *Journal of Attention Disorders* 15.6 (2011): 516-524.
- Levy, Dino J., and Paul W. Glimcher. "Comparing apples and oranges: using reward-specific and reward-general subjective value representation in the brain." *Journal of Neuroscience* 31.41 (2011): 14693-14707.
- Loewenstein, George. "Out of control: Visceral influences on behavior." *Organizational behavior and human decision processes* 65.3 (1996): 272-292.
- M**
- Mannuzza, Salvatore, and Rachel G. Klein. "Long-term prognosis in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Child and Adolescent Psychiatric Clinics* 9.3 (2000): 711-726.
- Makris, Nikos, et al. "Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Cerebral Cortex* 17.6 (2006): 1364-1375.
- Makris, Nikos, et al. "Attention and executive systems abnormalities in adults with childhood ADHD: a DT-MRI study of connections." *Cerebral cortex* 18.5 (2007): 1210-1220.
- Mathis, Chantal, et al. "Defective response inhibition and collicular noradrenaline enrichment in mice with duplicated retinotopic map in the superior colliculus." *Brain Structure and Function* 220.3 (2015)

Mayes, Susan Dickerson, et al. "Autism and ADHD: Overlapping and discriminating symptoms." *Research in Autism Spectrum Disorders* 6.1 (2012): 277-285.

McClure, Samuel M., et al. "Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards." *Science* 306.5695 (2004): 503-507.

McClure, Samuel M., et al. "Time discounting for primary rewards." *Journal of neuroscience* 27.21 (2007): 5796-5804.

McGough J, McCracken J, Swanson J, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 ; 45 : 1314-22

McGuire, Joseph T., and Matthew M. Botvinick. "Prefrontal cortex, cognitive control, and the registration of decision costs." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.17 (2010): 7922-7926.

McKillop, James, et al. "Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis." *Psychopharmacology* 216.3 (2011): 305-321.

Meyniel, Florent, et al. "Neurocomputational account of how the human brain decides when to have a break." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110.7 (2013): 2641-2646.

Micouin G, Boucris JC. L'enfant instable ou hyperkinétique, une étude comparée des concepts. *La Psychiatrie de l'enfant* 1988;31(2):473-507

Mill J, Petronis A. Pre- and peri-natal environmental risks for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *J Child Psychol Psychiatry* 2008 ; 49 : 1020-30

Miller, Earl K., and Jonathan D. Cohen. "An integrative theory of prefrontal cortex function." *Annual review of neuroscience* 24.1 (2001): 167-202.

Montes, Luis Guillermo Almeida, et al. "Clinical correlations of grey matter reductions in the caudate nucleus of adults with attention deficit hyperactivity disorder." *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* 35.4 (2010): 238.

Muraven, Mark, Dianne M. Tice, and Roy F. Baumeister. "Self-control as a limited resource: Regulatory depletion patterns." *Journal of personality and social psychology* 74.3 (1998): 774.

N

Newark, Patricia Elizabeth, Marina Elsässer, and Rolf-Dieter Stieglitz. "Self-esteem, self-efficacy, and resources in adults with ADHD." *Journal of attention disorders* 20.3 (2016): 279-290.

Nigg, Joel T., et al. "Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes?." *Biological psychiatry* 57.11 (2005): 1224-1230.

Nigg, Joel, Molly Nikolas, and S. Alexandra Burt. "Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 49.9 (2010): 863-873.

O

O'gorman, Ruth L., et al. "Increased cerebral perfusion in adult attention deficit hyperactivity disorder is normalised by stimulant treatment: a non-invasive MRI pilot study." *Neuroimage* 42.1 (2008): 36-41.

Oosterloo, Mayke, et al. "Possible confusion between primary hypersomnia and adult attention-deficit/hyperactivity disorder." *Psychiatry research* 143.2-3 (2006): 293-297.

Ornstein T, CS. Comorbidity and its impact in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: a primary care perspective. *Postgrad Med* 2009 ; 121 (3) : 73-82.

Overton, Paul G. "Collicular dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder." *Medical hypotheses* 70.6 (2008): 1121-1127.

P

Pastor, Patricia N., and Cynthia A. Reuben. "Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004-2006." *Vital and Health Statistics. Series 10, Data from the National Health Survey* 237 (2008): 1-14.

Peper, Jiska S., et al. "Delay discounting and frontostriatal fiber tracts: a combined DTI and MTR study on impulsive choices in healthy young adults." *Cerebral cortex* 23.7 (2012): 1695-1702.

Perry, Jennifer L., et al. "Impulsivity (delay discounting) as a predictor of acquisition of IV cocaine self-administration in female rats." *Psychopharmacology* 178.2-3 (2005): 193-201.

Peters, Jan, and Christian Büchel. "The neural mechanisms of inter-temporal decision-making: understanding variability." *Trends in cognitive sciences* 15.5 (2011): 227-239.

Pettersson R, Söderström S, Nilsson KW. Diagnosing ADHD in Adults: An Examination of the Discriminative Validity of Neuropsychological Tests and Diagnostic Assessment Instruments. *J Atten Disord* 2015 Dec 17.

Philippe, Jean, and Georges Paul-Boncour. *Les anomalies mentales chez les écoliers: étude médico-pédagogique, par Jean Philippe [et] G. Paul-Boncour*. Alcan, 1907.

Pingault, Jean-Baptiste, et al. "Childhood trajectories of inattention and hyperactivity and prediction of educational attainment in early adulthood: a 16-year longitudinal population-based study." *American Journal of Psychiatry* 168.11 (2011): 1164-1170.

Pliszka SR. Patterns of psychiatric comorbidity with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000 ; 9 (3) : 525-40

Plichta, Michael M., et al. "Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological psychiatry* 65.1 (2009): 7-14.

Plichta, Michael M., and Anouk Scheres. "Ventralostriatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: A meta-analytic review of the fMRI literature." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 38 (2014): 125-134.

Poelmans, Geert, et al. "Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder." *American Journal of Psychiatry* 168.4 (2011): 365-377.

Proal, Erika, et al. "Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood." *Archives of general psychiatry* 68.11 (2011): 1122-1134.

Polanczyk, Guilherme, et al. "The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis." *American journal of psychiatry* 164.6 (2007): 942-948.

Purper-Ouakil, Diane, et al. "Neurobiologie du trouble déficit de l'attention/hyperactivité." *Médecine/sciences* 26.5 (2010): 487-496

Purper-Ouakil D, Wohl M, Orejarena S, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in attention deficit/hyperactivity disorder: Association with the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 2008 ; 147B : 1425-30

R

Rachlin, Howard, Andres Raineri, and David Cross. "Subjective probability and delay." *Journal of the experimental analysis of behavior* 55.2 (1991): 233-244.

Ramos-Quiroga JA, Nasillo V, Richarte V, Corrales M, Palma F, Ibáñez P, Michelsen M, Van de Glind G, Casas M, Kooij JJ. Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *J Atten Disord* 2016 Apr 28. 34

Rangel, Antonio, Colin Camerer, and P. Read Montague. "A framework for studying the neurobiology of value-based decision making." *Nature reviews neuroscience* 9.7 (2008): 545.

Rasmussen, Peder, and Christopher Gillberg. "Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 39.11 (2000): 1424-1431

Reimer, Bryan, et al. "Task-induced fatigue and collisions in adult drivers with attention deficit hyperactivity disorder." *Traffic Injury Prevention* 8.3 (2007): 290-299.

Reynolds, Brady. "A review of delay-discounting research with humans: relations to drug use and gambling." *Behavioural pharmacology* 17.8 (2006): 651-667.

Rommelse, Nanda NJ, et al. "A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35.6 (2011): 1363-1396.

Rubia, Katya, Anna Smith, and Eric Taylor. "Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery of impulsiveness." *Child Neuropsychology* 13.3 (2007): 276-304.

Rubia, Katya, et al. "Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 364.1525 (2009 a.): 1919-1931.

Rubia, Katya, et al. "Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task." *Neuropharmacology* 57.7-8 (2009 b.): 640-652.

Rubia, Katya, et al. "Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder." *Human brain mapping* 31.2 (2010): 287-299.

Rubia, Katya. "Cool inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus hot ventromedial orbitofrontal-limbic dysfunction in conduct disorder: a review." *Biological psychiatry* 69.12 (2011 b.): e69-e87.

Rubia, Katya, et al. "Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naïve boys with attention-deficit hyperactivity disorder." *Neuropsychopharmacology* 36.8 (2011 c.): 1575.

Rutter, Michael, Julia Kim-Cohen, and Barbara Maughan. "Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47.3-4 (2006): 276-295.

S

Sagvolden T. Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neurosci Biobehav Rev* 2000 ; 24 : 31-9

Sagvolden, Terje, et al. "A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes." *Behavioral and Brain Sciences* 28.3 (2005): 397-418.

Sanefuji, Masafumi, et al. "Double-dissociation between the mechanism leading to impulsivity and inattention in attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional connectivity study." *cortex* 86 (2017): 290-302.

Sato, Joao Ricardo, et al. "Abnormal brain connectivity patterns in adults with ADHD: a coherence study." *PloS one* 7.9 (2012): e45671.

Scheres, Anouk, et al. "Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological psychiatry* 61.5 (2007): 720-724.

Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 2001 ; 6 : 235-8

Seidman, Larry J., et al. "Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging." *Biological psychiatry* 60.10 (2006): 1071-1080.

Shaw, Philip, et al. "Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104.49 (2007): 19649-19654.

Shaw, Philip, et al. "Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder." *American Journal of Psychiatry* 168.2 (2011): 143-151.

Shenhav, Amitai, Matthew M. Botvinick, and Jonathan D. Cohen. "The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function." *Neuron* 79.2 (2013): 217-240.

Shenhav, Amitai, Jonathan D. Cohen, and Matthew M. Botvinick. "Dorsal anterior cingulate cortex and the value of control." *Nature Neuroscience* 19.10 (2016): 1286.

Simon, Viktória, et al. "Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis." *The British Journal of Psychiatry* 194.3 (2009): 204-211.

Smith, Anna B., et al. "Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naïve children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder." *American Journal of Psychiatry* 163.6 (2006): 1044-1051.

Smith, Anna B., et al. "Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naïve adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 49.9 (2008): 977-985.

Sonuga-Barke, E. J. S., et al. "Hyperactivity and delay aversion I. The effect of delay on choice." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 33.2 (1992): 387-398.

Sonuga-Barke, Edmund, Paraskevi Bitsakou, and Margaret Thompson. "Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 49.4 (2010): 345-355.

Steinlin, Maja. "Cerebellar disorders in childhood: cognitive problems." *The Cerebellum* 7.4 (2008): 607-610.

Stevens, Laura J., et al. "Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder." *The American journal of clinical nutrition* 62.4 (1995): 761-768.

Strick PL, Dum RP, Fiez JA (2009): Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci* 32:413-434.

Ströhle, Andreas, et al. "Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Neuroimage* 39.3 (2008): 966-972.

Stuss, Donald T., and Michael P. Alexander. "Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view." *Psychological research* 63.3-4 (2000): 289-298.

Sürig, Laurie, and Diane Purper-Ouakil. "Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH), estime de soi et impact des traitements." *Médecine thérapeutique/Pédiatrie* 19.3 (2016): 209-215.

Suskauer, S. J., Simmonds, D. J., Fotedar, S., Blankner, J. G., Pekar, J. J., Denckla, M. B., & Mostofsky, S. H. (2008). Functional magnetic resonance imaging evidence for abnormalities in response selection in attention deficit hyperactivity disorder: differences in activation associated with response inhibition but not habitual motor response. *Journal of cognitive neuroscience*, 20(3), 478-493.

Swing, Edward L., et al. "Television and video game exposure and the development of attention problems." *Pediatrics* (2010): peds-2009.

T

Tekin, Sibel; Cummings, Jeffrey L. "Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry". *Journal of Psychosomatic Research*. (2002): 647-6654.

Thapar A, Fowler T, Rice F, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 1985-9.

Tomasi, Dardo, and Nora D. Volkow. "Functional connectivity of substantia nigra and ventral tegmental area: maturation during adolescence and effects of ADHD." *Cerebral cortex* 24.4 (2012): 935-944.

Triplett, Jason W., et al. "Retinal input instructs alignment of visual topographic maps." *Cell* 139.1 (2009): 175-185.

Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007 ; 8 : 355-67

U, V, W

Uddin, Lucina Q., et al. "Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD." *Journal of neuroscience methods* 169.1 (2008): 249-254.

Vaidya, Chandan J., et al. "Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: evidence from functional magnetic resonance imaging." *American Journal of Psychiatry* 162.9 (2005): 1605-1613.

Valera, Eve M., et al. "Neural substrates of impaired sensorimotor timing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological psychiatry* 68.4 (2010): 359-367.

Van der Kooij MA, Glennon JC. Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2007 ; 31 : 597-618

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005 ; 57 : 1410-5

Volkow, Nora D., et al. "Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder." *Journal of neuroscience* 32.3 (2012): 841-849.

Wallon H., Stades et troubles du développement psycho-moteur et mental chez l'enfant, complément de thèse de doctorat ès lettres, 1925.

Wang, Bing-qian, et al. "The association between attention deficit/hyperactivity disorder and internet addiction: a systematic review and meta-analysis." *BMC psychiatry* 17.1 (2017): 260.

Weiss G. , L. Hechtman, T. Perlman, J. Hopkins and A. Wener, "Hyperactives as Young Adults: A Controlled Prospective Follow-Up of 75 Children" *Archives of General Psychiatry*, 1979, 36, 675-681

Weissman, Daniel H., et al. "The neural bases of momentary lapses in attention." *Nature neuroscience* 9.7 (2006): 971.

Wesley, Michael J., and Warren K. Bickel. "Remember the future II: meta-analyses and functional overlap of working memory and delay discounting." *Biological psychiatry* 75.6 (2014): 435-448.

Willcutt, Erik G., et al. "Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review." *Biological psychiatry* 57.11 (2005): 1336-1346.

Wilson, Vanessa B., et al. "Delay discounting of reward in ADHD: application in young children." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52.3 (2011): 256-264.

Winsberg BG, Comings DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999 ; 38 : 1474-7

X, Y, Z

Xu, Xiaomeng, et al. "Failure to replicate depletion of self-control." *PloS one* 9.10 (2014): e109950.

Young, Susan, and Gisli H. Gudjonsson. "Growing out of ADHD: the relationship between functioning and symptoms." *Journal of attention disorders* 12.2 (2008): 162-169.

Young, J. L., and J. Saal. "A survey of outpatient adults with attention deficit/hyperactivity disorder." *5th Annual Alumni Association Conference and Departmental Research Day, Detroit, MI*. 2012.

Zehle, Stefanie, et al. "Methylphenidate treatment recovers stress-induced elevated dendritic spine densities in the rodent dorsal anterior cingulate cortex." *Developmental neurobiology* 67.14 (2007): 1891-1900.

Zelaznik, Howard N., et al. "Motor timing deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Human movement science* 31.1 (2012): 255-265.

Zelazo, Philip David, and Ulrich Müller. "Executive function in typical and atypical development." *Blackwell handbook of childhood cognitive development* (2002): 445-469.

Zimmermann, G., Jérôme Rossier, and F. Meyer de Stadelhofen. "Validation de la version française du questionnaire I7 d'impulsivité. Influence de la personnalité, du sexe et de la religion." *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. Vol. 162. No. 2. Elsevier Masson, 2004.

Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2008 ; 147B : 1392-8

Annexes 1

ADULT ADHD SELF-REPORT SCALE (ASRS-V1.1) SYMPTOM CHECKLIST (version française - non validée)

<i>Veillez répondre aux questions ci-dessous en évaluant vous-même chaque item, en utilisant l'échelle au côté droit de la page. Pour répondre à chaque question, inscrivez un X dans la colonne qui décrit le mieux ce que vous avez ressenti et la manière dont vous vous êtes conduit et à quelle fréquence au cours des 6 derniers mois. Remettez l'échelle d'auto-appréciation dûment remplie à votre professionnel de la santé pour en discuter avec lui lors du rendez-vous.</i>	Pas du tout	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
Partie A					
1. À quelle fréquence vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à finaliser les derniers détails d'un projet une fois que les parties les plus stimulantes ont été faites?					
2. À quelle fréquence vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à mettre les choses en ordre lorsque vous devez faire quelque chose qui demande de l'organisation?					
3. À quelle fréquence vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler vos rendez-vous ou vos obligations?					
4. Lorsque vous devez faire quelque chose qui demande beaucoup de réflexion, à quelle fréquence vous arrive-t-il d'éviter de le faire ou de le remettre à plus tard?					
5. À quelle fréquence vous arrive-t-il de remuer ou de tortiller les mains ou les pieds lorsque vous devez rester assis pendant une période prolongée?					
6. À quelle fréquence vous arrive-t-il de vous sentir excessivement actif et contraint de faire quelque chose, comme si vous étiez entraîné malgré vous par un moteur?					
Partie B					
7. À quelle fréquence vous arrive-t-il de faire des fautes d'étourderie lorsque vous travaillez à un projet ennuyeux ou difficile?					
8. À quelle fréquence vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous concentrer lorsque vous faites un travail ennuyeux ou répétitif?					
9. À quelle fréquence vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous concentrer sur les propos de votre interlocuteur, même s'il s'adresse directement à vous?					
10. À la maison ou au travail, à quelle fréquence vous arrive-t-il d'égarer des choses ou d'avoir des difficultés à les retrouver?					
11. À quelle fréquence vous arrive-t-il d'être distrait par l'activité ou le bruit autour de vous?					
12. À quelle fréquence vous arrive-t-il de quitter votre siège pendant des réunions ou d'autres situations où vous devriez rester assis?					
13. À quelle fréquence vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous tenir tranquille?					
14. À quelle fréquence vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous détendre et à vous reposer dans vos temps libres?					
15. À quelle fréquence vous arrive-t-il de parler de façon excessive à l'occasion de rencontres sociales?					
16. Pendant une conversation, à quelle fréquence vous arrive-t-il de terminer les phrases de vos interlocuteurs avant que ces derniers aient le temps de les finir?					
17. À quelle fréquence vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à attendre votre tour lorsque vous devriez le faire?					
18. À quelle fréquence vous arrive-t-il d'interrompre les gens lorsqu'ils sont occupés?					

Annexe 2

L'INVENTAIRE DES SYMPTÔMES DU TDAH

<i>Symptômes: Indiquer la case appropriée</i>	Non (0)	à l'occasion (1)	Moyennement (2)	Beaucoup (3)	n/a	Diagnostics
ATTENTION 314.00 (≥6/9)	SÉVÉRITÉ					TOTAL
Commet des erreurs d'inattention						
A de la difficulté à rester attentif à la tâche ou dans les activités plaisantes						
Ne semble pas écouter quand on lui parle						
A de la difficulté à suivre les instructions et à terminer la tâche						
Est désorganisé dans ses tâches et activités						
Attend à la dernière minute et évite de faire les tâches nécessitant un effort mental soutenu (ennuyantes)						
Perd des choses						
Est facilement distrait						
A tendance à oublier dans la vie de tous les jours						
HYPERACTIVITÉ/IMPULSIVITÉ 314.01(≥6/9)						
S'agite ou bouge sur son siège						
A de la difficulté à rester en place ou assis						
A la bougeotte						
A de la misère à rester silencieux dans les activités stimulantes						
Est toujours en action ou comme «poussé par un moteur»						
Parle trop						
Répond avant la fin de la question						
A de la misère à attendre son tour						
A tendance à interrompre ou à déranger les autres						
TROUBLE D'OPPOSITION AVEC PROVOCATION 313.81						
Perd le contrôle de ses humeurs						
Argumente avec les adultes						
Est défiant ou refuse de suivre les consignes						
Embête les autres délibérément						
Blâme les autres plutôt que lui-même						
Est susceptible						
Est colérique ou rancunier						
Est méchant ou cherche à se venger						
Commentaires						

Version: Janvier 2011. Voir www.caddra.ca pour les dernières mises à jour

Annexe 3

Échelle de Chalder (CFS, *Chalder Fatigue Scale*)

SYMPTÔMES PHYSIQUES

- | | | | |
|----|--|-----|-----|
| 1. | Vous sentez-vous fatigué ? | Oui | Non |
| 2. | Avez-vous besoin de vous reposer plus souvent ? | Oui | Non |
| 3. | Vous sentez-vous somnolent, endormi ? | Oui | Non |
| 4. | Avez-vous des difficultés pour commencer des activités ? | Oui | Non |
| 5. | Manquez-vous d'énergie ? | Oui | Non |
| 6. | Avez-vous moins de force dans vos muscles ? | Oui | Non |
| 7. | Vous sentez-vous faible ? | Oui | Non |

SYMPTÔMES MENTAUX

- | | | | |
|-----|---|-----|-----|
| 8. | Avez-vous des difficultés de concentration ? | Oui | Non |
| 9. | Avez-vous des problèmes pour réfléchir clairement ? | Oui | Non |
| 10. | Faites-vous des lapsus lorsque vous parlez ? | Oui | Non |
| 11. | Avez-vous des difficultés de mémoire ? | Oui | Non |

Résumé en anglais

Titre en anglais : **Study of Excessive Cognitive Fatigue as a Substrate of Impulsivity in Intertemporal Choices in Adults with ADHD**

Abstract (english) :

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a chronic, disabling neurodevelopmental and behavioral disorder. It persists in three-quarters of patients as adults. The symptom associated with the morbidity and mortality of ADHD in adults is impulsivity. The neural bases of the disorder, and in particular of impulsivity, are not known to date.

In addition, a recent literature describes the feeling of discomfort that arises over time during cognitive tasks is described through the cognitive fatigue concept. It is measured by the increase in impulsiveness in intertemporal monetary choices (between an immediate reward and a delayed one). It is thus defined as the increase of the ratio "Estimation of the cost of the cognitive control during a decision / Estimation of the profit of the selected reward". It is correlated with increased impulsivity and decreased activity of the lateral prefrontal cortex (CPFL), seat of executive control.

Adult ADHD is characterized by impulsivity, subjective monetary devaluation over time and a hypofunctional CPFL. This suggests a link between cognitive fatigability and a lack of cognitive control in this pathology. In this work we study the ADHD hypothesis as a paradigm of very early cognitive fatigability using neuroeconomic and decision-making theories. The overall goal is to better characterize decision-making issues in this disorder, and to improve understanding of cognitive fatigue in a pathological context.

Keywords (english) : ADHD, impulsivity, executive disease, cognitive fatigue, cognitive control, decision making, delay discounting, intertemporal choices

Résumé en français

Titre en français

Etude de l'hypothèse d'une fatigabilité cognitive excessive comme substrat de l'impulsivité chez les adultes avec TDAH

Résumé (français)

Le Trouble déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental et comportemental chronique et invalidant. Il persiste chez trois-quarts des patients à l'âge adulte. Le symptôme associé à la morbi-mortalité du TDAH chez les adultes est l'impulsivité. Les bases neurales du trouble, et en particulier de l'impulsivité, ne sont pas connues à ce jour.

Par ailleurs, une littérature récente décrit le sentiment d'inconfort apparaissant au cours du temps à l'occasion de la réalisation de tâches cognitives par le concept de fatigue cognitive. Elle est mesurée par l'augmentation de l'impulsivité dans les choix monétaires intertemporels (entre une récompense immédiate et une retardée). Elle est ainsi définie comme l'augmentation du rapport "Estimation du coût du contrôle cognitif lors d'une décision / Estimation du bénéfice de la récompense choisie". Elle est corrélée à l'augmentation de l'impulsivité et à une diminution de l'activité du cortex pré-frontal latéral (CPFL), siège du contrôle exécutif.

Le TDAH de l'adulte est caractérisé par de l'impulsivité, une dévaluation monétaire subjective au cours du temps et un CPFL hypofonctionnel. Ceci suggère un lien entre la fatigabilité cognitive et un défaut de contrôle cognitif dans cette pathologie. Dans ce travail nous étudions l'hypothèse du TDAH comme un paradigme de fatigabilité cognitive très précoce en utilisant les théories neuroéconomiques et de prise de décision. L'objectif global est de mieux caractériser les problèmes de prise de décision dans ce trouble, et d'améliorer la compréhension de la fatigue cognitive dans un contexte pathologique.

Mots clés (français) :

TDAH, impulsivité, trouble dysexécutif, fatigue cognitive, prise de décision, contrôle cognitif, delay discounting, choix intertemporels

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06