



**HAL**  
open science

# Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et la maladie atopique sont-ils indépendants ? Revue systématique de la littérature et méta-analyses

Jean-Marc Gilardoni

## ► To cite this version:

Jean-Marc Gilardoni. Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et la maladie atopique sont-ils indépendants ? Revue systématique de la littérature et méta-analyses. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03371419

**HAL Id: dumas-03371419**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03371419v1>**

Submitted on 8 Oct 2021

**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.

UNIVERSITE CÔTE D'AZUR

ANNEE 2021



UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine (diplôme d'état)

Par

**Jean-Marc Gilardoni**

Née le 12 janvier 1993 à Nice (06)

**Le Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) et la maladie atopique sont-ils indépendants ?  
Revue systématique de la littérature et méta-analyses**

Présentée et publiquement soutenue le 4 octobre 2021 à Nice devant le jury  
composé de :

**Président de Jury :**

Madame le Professeur Lisa GIOVANNINI-CHAMI

**Assesseurs :**

Madame le Docteur Sibylle BLANC

Madame le Professeur Sylvie LEROY

**Directeur de Thèse :**

Monsieur le Docteur Hervé CACI



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr. DELLAMONICA Jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

**Conservateur de la bibliothèque**

**Mme AMSELLE Danièle**

**Directrice administrative des services**

**Mme CALLEA Isabelle**

**Doyens Honoraires**

**M. RAMPAL Patrick**

**M. BENCHIMOL Daniel**

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)  
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)  
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

# Remerciements

## Au président du jury de thèse :

**Madame le Professeur Chami**, vous m'avez fait l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie pour votre enseignement, vos précieux conseils et d'avoir toujours su m'orienter au mieux.

## Aux membres du jury :

**Madame le Professeur Leroy**, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir si bien accueilli au sein de votre service, de votre écoute et de votre enseignement.

**Madame le Docteur Blanc**, je te remercie d'avoir acceptée d'être un membre du jury et de m'avoir fait découvrir la pédiatrie durant mon externat. Je te remercie de tes conseils et ton soutien.

## A mon directeur de thèse :

**Monsieur le Docteur Caci**, je vous remercie, de m'avoir fait confiance pour ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité, de vos encouragements et de votre soutien durant ces années. Merci de votre patience et des longues heures de travail que nous avons passé ensemble.

### **A l'équipe de pneumologie pédiatrique :**

Au Dr Agnès Fina, pour m'avoir guidée et aidée. Ton calme, tes connaissances et ta gentillesse sont un véritable modèle pour moi.

Au Dr Carole Bailly, pour vos enseignements et votre écoute bienveillante.

Au Dr Marie Giannantonio, ta gentillesse et ta bonne humeur c'est toujours un plaisir de travailler avec toi.

### **À l'équipe de réanimation pédiatrique :**

Je vous remercie de m'avoir tant appris. Vos connaissances, votre empathie et votre bonne humeur ont été un véritable exemple pour moi.

### **À l'équipe de pneumologie adulte :**

Je vous remercie de m'avoir si chaleureusement accueilli parmi vous et de votre bienveillance à mon égard. J'ai énormément appris grâce à vous notamment en fibroscopie bronchique.

### **À mes co-internes :**

À Jean-Baptiste, mon premier co-interne, je te remercie de m'avoir aidé à mes débuts toujours avec rire et bonne humeur.

À Jade, je te remercie pour ce semestre au 4ème qu'on a passé ensemble, ce fut un véritable plaisir d'être ton co-interne.

À Olivier et Lorenzo, je vous remercie de votre soutien et votre bonne humeur qui m'ont tant aidé en réanimation néonatale.

À Pierre et Jennifer, mes deux co-internes pour mon second 4ème, sans vous, ce semestre n'aurait pas été le même.

À Julie et Justine, je vous remercie pour ce semestre en réanimation pédiatrique. Vous m'avez impressionné par vos connaissances, votre calme et votre gentillesse.

À Margot, alias pikachu, je te remercie de ta gentillesse, de ton écoute et m'avoir aidé à redécouvrir le monde des adultes.

### **À ma famille :**

À ma mère, mes mots sont imparfaits et insuffisants pour exprimer ma gratitude et mon amour à ton égard. Je te remercie de ton dévouement, ton affection et ta présence, qui me sont si précieux.

À ma sœur, ma complémentaire, auquel je porte une admiration et une affection sans borne, avec qui j'aime parcourir le monde.

À mes grands-parents, à qui je dois de si beaux souvenirs de mon enfance.

À mon Antoine, mon amoureux, ces années à tes côtés, m'ont toujours fait penser à la définition d'Erri de Luca de l'être aimé comme celui qui « apporte un souffle à l'autre ». Merci de ton honnêteté absolue, ta tendresse et ton rire qui m'apportent joie, poésie et légèreté.

# Liste des abréviations

AL : anti-leucotriène

CSI : Corticostéroïde inhalée

DA : dermatite atopique

OR : Odds ratio

RA : rhinite allergique

RR : relative risque

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Méthodologie .....</b>	<b>2</b>
2.1	Stratégie de recherche .....	2
2.2	Sélection des études et extraction des données.....	2
2.3	Evaluation du risque de biais.....	3
2.4	Synthèse des données .....	4
<b>3</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>5</b>
3.1	Caractéristiques des études .....	5
3.2	Méta-analyses .....	14
3.2.1	Asthme et TDAH .....	14
3.2.2	Dermatite atopique et TDAH.....	20
3.2.3	Rhinite allergique et TDAH .....	26
3.2.4	Conjonctivite allergique et TDAH .....	31
3.3	Sévérité.....	33
3.4	Autres facteurs .....	34
3.5	Thérapeutiques .....	34
<b>4</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>35</b>
4.1	Principales constatations : .....	35
4.2	Mécanismes potentiels associations entre atopie et TDAH :.....	36
4.3	Limitations : .....	37
4.4	Recommandations pour de futures études : .....	38
<b>5</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Références.....</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>Annexes :.....</b>	<b>50</b>
7.1	GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) :...	50
7.2	Newcastle-Ottawa scale (NOS) :.....	50
<b>8</b>	<b>Serment d’Hippocrate .....</b>	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>Résumé.....</b>	<b>54</b>

# 1 INTRODUCTION

Les Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU Lenval ont récemment initié le consortium pluridisciplinaire PERSPECTIVE (*PERSONalized medicine in Pediatrics: a Childhood InnovaTIVE approach*) dont l'objectif est d'aller au-delà de la médecine fondée sur les preuves en visant à traiter chaque patient de façon individualisée en fonction de ses spécificités génétiques, physiologiques ainsi que des caractères particuliers de sa maladie et de sa personnalité. Le Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) et les maladies atopiques font partie des thèmes de recherche clinique de PERSPECTIVE.

Le TDAH est caractérisé par des niveaux d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité plus élevés qu'attendu pour l'âge et le sexe. Le DSM-5 et la CIM-11 (1),(2) le classent parmi les troubles du neurodéveloppement. Ceux-ci débutent avant l'âge scolaire, ont une origine complexe mais en grande partie génétique, et un retentissement varié et significatif. Bien que certains de ses symptômes aient tendance à régresser avec le temps, 65% des enfants diagnostiqués avec le TDAH présente des symptômes à l'âge adulte (3). En termes épidémiologiques, le TDAH touche environ 5% des enfants en âge scolaire (4) et environ 3% des adultes en population générale (5). Des combinaisons de facteurs génétiques, environnementaux ainsi que neurologiques tel qu'un hypofonctionnement du lobe préfrontal droit, et un hypofonctionnement dopaminergique contribuent à la pathogenèse de ce trouble qui reste insuffisamment compris (6). Malgré des lignes directrices internationales fortement étayées, ce trouble reste sous-diagnostiqué et sous-traité dans de nombreux pays y compris la France. Pourtant, les enfants affectés, leurs familles et leur environnement social peuvent être fortement impactés (7). En l'absence de prise en charge, ce trouble expose à un risque accru de trouble de l'humeur, d'anxiété mais aussi de comportement addictif et antisocial à l'âge adulte (8). Même si on constate une amélioration significative de ces aspects avec un traitement adapté, les prises en charge perdurent pour de longues années après l'accès à la majorité (9).

La maladie atopique et ses diverses manifestations (dermatite, rhinite, conjonctivite voire asthme) touchent plus de 30% de la population occidentale avec une forte progression au cours des dernières décennies (10), et ce malgré des progrès significatifs en matière de prévention et de traitement. L'atopie se définit comme la capacité anormale génétiquement déterminée de produire des anticorps d'isotype IgE spécifiques à des allergènes protéiques communs de l'environnement, conséquence d'une inflammation de type TH 2 (11). Les manifestations atopiques suivent un modèle de transmission polygénique : les gènes interagissent avec des facteurs environnementaux qui modulent la susceptibilité individuelle (12), ce qui suggère aussi l'existence de mécanismes épigénétiques. En plus des conséquences propres des maladies atopiques, elles diminuent la qualité de vie de l'enfant avec une augmentation des troubles de l'humeur, une baisse de l'intérêt pour les activités en famille et des troubles du sommeil (13),(14). Elles représentent également un enjeu majeur de santé publique par l'absentéisme et les dépenses importante de santé qu'elles induisent ; 1 à 2% des dépenses totales de santé notamment pour l'asthme dans les pays développés (GINA 2015)(15).

On peut voir des symptômes communs entre TDAH et les pathologies allergiques comme la perturbation du sommeil et les troubles cognitifs (16). L'hypothèse d'une théorie dysimmunitaire liant l'asthme et le TDAH a été avancée dans les années 1980 (17). Cette association a fait l'objet de publications internationales reprises dans des revues de la littérature et des méta-analyses, ce qui fait que la World Fédération of ADHD la reprenne dans sa déclaration de consensus international sur le TDAH (points 80 et 81) publiée en 2021 (18). Toutefois, des résultats contradictoires et hétérogènes sur cette question sont encore publiés. Dans une étude observationnelle non contrôlée non publiée menée dans notre centre en 2012 sur 102 patients âgés de 6 à 20 ans TDAH (19), l'atopie était 4 fois plus fréquente chez les enfants TDAH que la fréquence attendue dans la population

générale : 61,8% vs.14%. Notre centre s'intéresse à ce lien particulièrement aux liens entre le TDAH, le neuro-développement et les pathologies somatiques. Une meilleure compréhension de ces relations, dans un contexte de comorbidités multiples, constitue un enjeu central pour la santé publique. Le raccourcissement des délais de diagnostic et des prises en charges multiples peuvent améliorer les mesures préventives et conduire à des traitements ciblés. C'est l'objectif notamment en vue d'une médecine personnalisée que nous défendons.

Ainsi, notre revue systématique de la littérature a pour but d'identifier les études méthodologiquement et cliniquement pertinentes sur l'association entre TDAH et les manifestations atopiques cliniques dans la population pédiatrique internationale. Nous pourrons ensuite quantifier ce lien afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et ses conséquences sur l'approche thérapeutique.

## 2 METHODOLOGIE

### 2.1 Stratégie de recherche

Cette revue a été menée conformément au manuel Cochrane pour les revues systématiques et l'énoncé PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). Notre protocole de revue systématique a été enregistré sur le site Prospero sous le numéro CRD42021216055 avant l'extraction des données.

La Figure I présente la démarche suivie. Nous avons utilisé deux stratégies similaires :

- pour PubMed : (((atopy) OR atopic disease) OR rhinitis) OR eczema) OR asthma) OR dermatitis) OR conjunctivitis) and (((ADHD) OR Hyperactivity) OR Hyperkinetic))
- pour Scopus : (TITLE-ABS-KEY ( atopy ) OR TITLE-ABS-KEY ( atopic AND disease ) OR TITLE-ABS-KEY ( rhinitis ) OR TITLE-ABS-KEY ( eczema ) OR TITLE-ABS-KEY ( conjunctivitis ) OR TITLE-ABS-KEY ( asthma ) OR TITLE-ABS-KEY ( dermatitis )).

Les références extraites ont été exportées vers le logiciel EndNote version X9 afin d'éliminer les doublons, d'abord par recherche automatique puis par recherche visuelle.

### 2.2 Sélection des études et extraction des données

Nous avons sélectionné les études portant sur des patients âgés de 18 ans au maximum qui ont reçu un double diagnostic de TDAH et de maladie atopique : d'un côté, les patients qui avaient déjà un diagnostic de TDAH à l'apparition d'une manifestation atopique, de l'autre côté les patients qui avaient une manifestation atopique au moins avant que le diagnostic de TDAH ne soit posé. Pour cette étude, nous avons défini l'atopie d'un point de vue clinique par l'asthme et / ou la rhinite et / ou la dermatite atopique et/ou la conjonctivite allergique, en vertu du concept de marche atopique. Pour qu'une étude soit éligible, il fallait que les maladies atopiques aient été diagnostiquées par un clinicien ou que des symptômes atopiques ont été rapportés par les parents (notamment sur des supports validés comme les questionnaires ISAAC, *International study of asthma and allergies in childhood* (20).

En ce qui concerne le TDAH, nous avons utilisé la définition donnée par le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux sachant que les critères restés identiques entre la 4<sup>ème</sup> édition (DSM-IV) et la 5<sup>ème</sup> édition (DSM-5). Pour être incluse, le TDAH devait avoir été diagnostiqué par un psychiatre ou les symptômes de TDAH signalés par les parents et / ou les enseignants sur des questionnaires validés : Child Behavior Checklist for ages 6-18 (CBCL) d'Achenbach (21) Autism-Tics, ADHD and other Comorbidities (A-TAC) de Gillberg(22), les Conners Rating Scale for ADHD, l'ADHD-Rating Scale de DuPaul (23) (24), la Swanson, Nolan, and Pelham Rating Scale (SNAP-IV) (25), et le

Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) de Goodman (26). A noter que tous ces instruments sont aujourd'hui disponibles en Français.

Les études sous forme d'article de type cas contrôle, cohorte, transverse, thérapeutique, revue systématique de la littérature ou méta-analyse étaient éligibles. Seules les études rédigées en anglais ou en français, et publiées entre le 1<sup>er</sup> janvier 1980 et le 31 décembre 2020 ont été retenues.

Dans un premier temps, nous avons identifié par la lecture des titres et résumés les études qui correspondent a priori aux critères d'éligibilités sus-cités ; les références non retenues étaient répertoriées dans un fichier précisant les raisons de leur exclusion. Puis nous avons appliqué strictement les critères d'éligibilité après lecture de chaque article retenu. Là encore les articles exclus étaient conservés en précisant les raisons de leur non-sélection. Les références issues des données bibliographiques des études sélectionnées qui correspondent à nos critères d'éligibilité ont été également incluses. Cette étape de sélection a été réalisée par les deux auteurs, de manière indépendante. Tous les désaccords ont été résolus par consensus.

Les données des études sélectionnées ont été exportées vers un fichier Excel. Nous avons extrait les données suivantes : Odds-Ratio (OR) non ajusté et ajusté, Relative Risk (RR) ajusté et non ajusté, l'incidence, la prévalence, l'âge moyen ou l'intervalle d'âge des échantillons étudiés, les facteurs d'ajustement, le type d'étude, les méthodes de diagnostic des pathologies sus-citées, les effets-doses, les liens étiologiques supposés, les facteurs favorisant et les éventuels effets thérapeutiques. Les OR manquants ont été calculés à partir des données publiées notamment dans les tableaux.

L'objectif principal de notre étude étant de confirmer l'association entre maladie atopique et TDAH, le critère de jugement principal de notre étude était l'OR/RR entre ces deux pathologies. Un premier objectif secondaire était l'identification des facteurs qui causent ou intensifient la relation entre le TDAH et les maladies atopiques, l'un de ces facteurs pouvant être la sévérité de l'une ou de l'autre de ces pathologies. La sévérité des maladies atopiques était définie par le nombre, l'impact sur la qualité de vie, leur sévérité clinique et leur pression thérapeutique. Nous avons défini la sévérité du TDAH par le nombre de symptômes, l'impact sur la qualité de vie et par la pression thérapeutique. Un autre objectif secondaire était d'identifier les effets potentiels du traitement d'une pathologie sur les symptômes et la sévérité de l'autre.

### **2.3 Evaluation du risque de biais**

Pour toutes études éligibles, les deux auteurs ont évalué de manière indépendante la qualité et le risque de biais ; tout désaccord a été discuté et résolu par un consensus. L'évaluation de la qualité des études a été réalisée via l'approche GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) (27) bien décrite sur le site de l'organisation Cochrane (<https://training.cochrane.org/grade-approach>, Annexe 1). Cinq aspects sont analysés : le risque de biais, l'incohérence de l'effet, le caractère indirect, l'imprécision et le biais de publication. La qualité des preuves est classée selon quatre niveaux : élevée, modérée, faible ou très faible. Pour les études de cohorte, transverse et cas-témoins incluses dans notre méta-analyse, nous utiliserons également l'échelle Newcastle-Ottawa (28). En effet, nous avons dû modifier le protocole initialement enregistré sur le site PROSPERO après avoir constaté que l'échelle ROBINS-E (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposures*) n'était pas adaptée à la plupart des études retenues. L'échelle de Newcastle Ottawa est une méthode d'évaluation de la qualité d'études non-randomisées notamment études cas témoin, transverse et de cohorte. Elle utilise un « système stellaire » dans lequel une étude est jugée selon trois grandes perspectives : la sélection des groupes d'étude ; la comparabilité des groupes ; et la vérification de l'exposition ou du résultat d'intérêt pour les études cas-témoins ou de cohorte respectivement.

## 2.4 Synthèse des données

Une méta-analyse a été réalisée pour chaque manifestation atopique à partir des OR extraits des études transverses, cas-témoin ou de cohorte sélectionnées. Les études pouvaient porter sur deux populations différentes : soit les enfants avec TDAH, soit les enfants avec des manifestations atopiques. Nous avons utilisé la version à jour de la commande *metan* de STATA 15.1 (29) en spécifiant un modèle à effets aléatoires où chaque étude dans la méta-analyse peut avoir des causes différentes d'hétérogénéité, plutôt qu'un modèle à effet fixe où chaque étude a la même cause d'hétérogénéité (30). Par chaque résultat, les intervalles de confiance à 95% et des valeurs de signification ( $p$ ) bilatérales étaient calculés et un forresplot dessiné. L'hétérogénéité associée au modèle était évaluée par la statistique I-carré ( $I^2 < 25\%$  indique une faible hétérogénéité,  $I^2$  entre 25% et 50% indique une hétérogénéité modérée et  $I^2 > 50\%$  indique une hétérogénéité élevée). Cet indice doit être confronté aux diagrammes en funnelplot (31) qui situent les études en fonction de leur OR en abscisse et de l'erreur standard de leur OR en ordonnée.

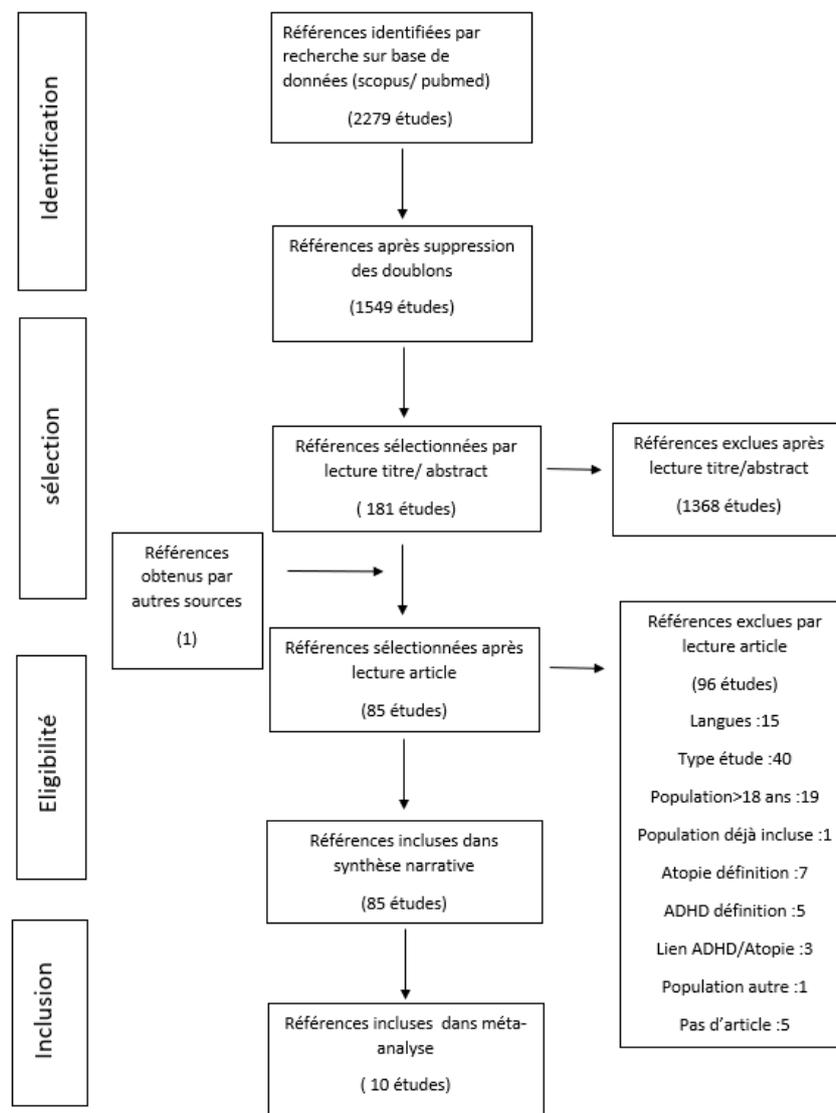


Figure 1 — Diagramme PRISMA de la revue systématique de la littérature

## 3 RÉSULTATS

### 3.1 Caractéristiques des études

Après fusion des résultats des deux recherches (PubMed et Scopus) dans un même fichier au format EndNote X9, 2.279 études ont pu être identifiées dont 730 étaient des doublons (fig 1). Le titre et le résumé des 1549 références restantes ont été lus et 181 retenues pour une potentielle inclusion. Après lecture des références, 85 ont été retenues pour la revue systématique de la littérature. Afin de limiter l'hétérogénéité entre les études pouvant être soumises à méta-analyse, nous n'avons pris en compte que dix études cas-témoins. Celles-ci portent sur la survenue d'une manifestation atopique chez des enfants déjà connus pour avoir un TDAH ; trop peu d'études n'ont pu être retenues pour réaliser des méta-analyses sur la population des enfants atopiques chez lesquels un diagnostic de TDAH viendrait à être porté. Au demeurant, ces dix études gardent encore une hétérogénéité au regard des définitions des pathologies et des populations étudiées.

Le Tableau 1 montre les caractéristiques de études sélectionnées. Parmi ces 85 études, 47 études étaient des études transverses, 17 des études cas témoins, 13 des études de cohortes, 4 des revues de la littérature et méta-analyses, 3 des études thérapeutiques et une dernière était *une time serie*<sup>1</sup>.

Nous avons observé des différences marquées entre les méthodes utilisées pour définir le TDAH et rapporter les symptômes du TDAH. Dix-neuf études ont défini le TDAH sur la base d'un diagnostic par un médecin, 10 études sur la base de symptômes déclarés par les parents à un médecin ou sans précision. Trente-deux études ont évalué le TDAH via un entretien semi-structuré (Mini International Neuropsychiatric Interview pour enfants et adolescents, M.I.N.I. Kid), des questionnaires parentaux et/ou d'un enseignant (pour cinq études) tel qu'A-TAC, CBCL, SNAP-IV, SDQ, les Conners Rating Scale. Vingt étaient basés sur des codes de diagnostic provenant de dossiers médicaux, ou de données de l'assurance maladie dont trois sur la prescription du traitement du TDAH. Les quatre méta-analyses avaient leur propre définition des cas.

Le diagnostic des pathologies atopiques a été principalement déclaré comme étant fondé sur le diagnostic établi par un médecin (28 études), extrait de dossiers médicaux (6 études), de données de facturation (1 étude) ou de données de l'assurance maladie (13 études) ainsi que sur les thérapeutiques prescrites (1 étude). Trente-deux études se sont appuyées sur les rapports des parents concernant une maladie atopique diagnostiquée par un médecin, en utilisant le questionnaire ISAAC ou sans autre précision. Les quatre méta-analyses avaient leur propre définition des cas.

Quarante-deux études ont été ajusté selon des facteurs de confusion potentiels dont l'âge (23 études) et le genre (29 études).

Sur le plan du risque de biais, les scores totaux évalués par l'échelle de Newcastle-Ottawa s'étendaient de 2 à 9. Trente études avaient une qualité méthodologique élevée (score  $\geq 7$ ), quarante-cinq études avaient une qualité modérée (score entre 3 et 6) et trois études avaient une qualité faible (score  $<3$ ) (tableau 1). Sept études — thérapeutiques ou des revues de la littérature — n'ont pas été évaluées sur cette échelle. Concernant l'évaluation de la qualité des études par la liste de contrôle GRADE, 50 études sont de qualité très faible, 29 de qualité faible et deux de qualité modérée. Trente-neuf études présentaient un risque de biais potentiel, seize une imprécision et 15 des preuves indirectes. Soixante-quatorze études étant des études observationnelles, elles ont été

---

<sup>1</sup> Une *time serie* est un type d'étude qui implique l'observation d'unités sur une période de temps définie et utilise une méthodologie statistique qui impliquent des sujets uniques ou des unités de recherche qui sont mesurées à plusieurs reprises à intervalles réguliers en vue notamment d'étudier les corrélations temporelles entre plusieurs facteurs.

évaluées comme ayant une limitation dans le design de l'étude. Nous n'avons également pas évalué les revues systématiques de la littérature sur cette liste.

**Tableau 1 — Résumé des caractéristiques des études incluses**

Premier Auteur/ Année	Type d'étude	Pays	Âge population	Nb cas/témoin	Base de diagnostique	Biais NOS score	Grade étude
<i>Camfferman, 2010</i>	Transverse	Australie	6 -16	77 DA / 30 T	DA par médecin TDAH par questionnaire parents CONNERS	S:4 C:1 E:1	Très faible (imprécision, study design)
<i>Chang, 2013</i>	Transverse	Corée	3-7	780 enfants dont 40 asthmes, 141 RA, et 195 DA	TDAH : questionnaire CBCL parents Atopie ISAAC questionnaire parents	S:2 C:0 E:1	Très faible (indirect, study design, risque de biais)
<i>Yaghmaie, 2013</i>	Transverse	USA	0-17	10 401 DA/69 299 T	TDAH/DA rapporté par parents d'un diagnostic médecin	S:3 C:2 E:1	Faible (study design)
<i>Hammer-Helmich, 2016</i>	Transverse	Danemark	3-15	9 215 dont DA : 886, Asthmes :1079 et RA:1000	TDAH : questionnaire SDQ parents atopie : questionnaire parents ISAAC	S:2 C:2 E:1	Très faible (study design, indirect)
<i>Grizenko, 2015</i>	Transverse	Canada	6-12	201 enfants tous TDAH : 163 sans asthme/38 avec asthme	TDAH : médecin Asthme : rapporté par parents	S:2 C:2 E:1	Faible (study design)
<i>Wang, 2018</i>	Cas-témoin	Taiwan	8-10	216 TDAH/216 R	TDAH : médecin Atopie par questionnaire parents ISAAC	S:4 C:2 E:1	Faible (study design)
<i>Kuniyoshi, 2018</i>	Transverse	Japon	7-14	DA : 1641/8 313T	DA : questionnaire ISAAC parents TDAH : questionnaire parents SDQ	S: 3 C: 2 E: 1	Très faible (study design, indirect)
<i>Kwon, 2014</i>	Transverse	Corée	6-8	549 TDAH/3 564 T	TDAH : psychiatre/ questionnaire parents Connors Asthme : questionnaire ISAAC parents	S: 3 C:1 O:1	Faible (study design)
<i>Lee, 2014</i>	Transverse	Corée	6-13	87 RA/ 73T	TDAH : psychiatre et ARS échelle notation/ questionnaire CBCL parents. RA par allergologue.	S:4 C: 1 E:3	Faible (study design)
<i>Melamed, 2016</i>	Étude thérapeutique	USA	8-18	38 TDAH et RA (12 ceterizine/12 méthylphénidate/14 deux traitements)	TDAH / RA traité et diagnostiqué par médecin	NA	Faible (risque de biais, imprécision)
<i>Shyu, 2012</i>	Cohorte	Taiwan	0-17	48 457 atopiques/ 178 093 T	Atopie et TDAH sur données Assurance maladie	S: 3 C:2 O:2	Faible (study design)
<i>Lin, 2016</i>	Transverse	Taiwan	10 ans	2 896 enfants dont 251 DA, 2 72 asthmes et 882 RA	TDAH : questionnaire SNAP parents Atopie : questionnaires parentaux	S:2 C2 E:2	Faible (study design)

<i>Suwan 2011</i>	Cas-témoin	Thaïlande	5 -15	40 TDAH/40 T	TDAH et Atopie par médecin	S:3 C:2 O:1	Très faible (study design, imprécision)
<i>Yang, 2018</i>	Transversal	Taiwan	3 – 6	28 TDAH/2 772 T	Atopie rapportée par parents TDAH médecin	S:2 C:2 E:1	Très faible (study design, imprécision)
<i>Catal, 2016</i>	Cas témoin	Turquie	3 – 5	80 DA /74 T	DA établi par médecin TDAH : questionnaire parents (The Early Childhood Inventory-4)	S:2 C:2 E:1	Très faible (study design, imprécision)
<i>De Vries, 2008</i>	Transverse	Pays Bas	1 – 7	40 asthmes/183 T et 50 avec symptôme ORL	Asthme établi par médecin TDAH : CBCL et DSM via questionnaire parents	S:3 C:0 E:1	Très faible (risque de biais, study design)
<i>Brawley, 2004</i>	Transverse	USA	5 – 18	30 TDAH	TDAH et RA établi par médecin	S:2 C:0 E:0	Très faible ( study design, risque de biais, imprécision)
<i>Saricoban, 2011</i>	Transverse	Turquie	6 -17	409 asthmes /157 T	TDAH questionnaire parents (DSM-IV diagnostic criteria par Atilla Turgay) Asthme : médecin	S :3 C:1 O:1	Faible ( study design)
<i>Yuksel, 2008</i>	Transverse	Turquie	7 -12	62 asthmes/38 T	Asthme : médecin TDAH : questionnaire Connors parents	S :2 C:0 E:1	Très faible (risque de biais, study design, indirect)
<i>Cutuli, 2010</i>	Transverse	USA	4 -7,5	29 asthmes/75T	Asthme rapporté par parents TDAH par parents/enseignants par échelle HBQ	S:0 C:2 E:1	Très faible (risque de biais, study design, indirect)
<i>Tsai, 2013</i>	Cas témoin	Taiwan	<18	4 692 TDAH/ 18 768 T	TDAH/atopie : base donnée assurance maladie	S:4 C:2 E:3	Faible (study design)
<i>Chen, 2014</i>	Cohorte	Taiwan	0-13	14 812 atopiques / 6 944 T	TDAH/atopie : base donnée assurance maladie	S:4 C:1 O:3	Faible (study design)
<i>Chou,2013</i>	Transverse	Taiwan	0-17	469 TDAH /220 599 T	TDAH /atopie : base donnée assurance maladie	S:4 C:2 E:3	Faible (study design)
<i>Blackman, 2007</i>	Transverse	USA	0 -17	8 689 asthme/93 089 T	TDAH et asthme déclaré par parents (entretien téléphonique)	S:2 C:1 E:1	Très faible (risque de biais, study design)
<i>Genuneit, 2014</i>	Cohorte de naissance	Allema gne	0 -11	770 enfants	TDAH rapporté par parents Dermatite/RA questionnaire parents et médecin	S:3 C:2 O:2	Très faible (study design, risque de biais)

<i>Yang, 2016</i>	Thérapeutique	Chine	6 -14	68 RA, 13 TDAH et 31 T	TDAH : SNAP questionnaire rempli par parents/ enseignants et CPT RA Total Nasal Symptom Score (TNSS) par parents	NS	Modérée (risque de biais)
<i>Kruse, 2019</i>	Cas-témoin	USA	6 -16	17 DA/18 T	DA : médecin TDAH : questionnaires Vanderbilt rempli par parents et enseignants et évaluation clinique	S: 3 C:2 E:1	Très faible ( study design, imprécision)
<i>Jameson, 2016</i>	Transverse	USA	13 -18	550 TDAH/5 933 T	TDAH : questionnaire parent PSAQ Atopie déclaré par parents	S:3 C:2 E:1	Très faible (study design, imprécision)
<i>Biederman, 1994</i>	Cas-témoin	USA	6 – 17	140 TDAH/ 120 T	TDAH établi par médecin Asthme rapporté par parents	S: 3 C:1 E:1	Très faible ( study design, risque de biais)
<i>Borschuk 2018</i>	Cas -témoin	USA	6 – 18	71 TDAH/ 71 TDAH et asthme	TDAH : médecin Asthme : dossier médicaux	S: 2 C:2 E :1	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Romanos, 2010</i>	Transverse	Allemagne	3 – 17	653 TDAH/12 665 T	TDAH et DA déclaré par parents	S: 3 C:2 E:1	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Tsai, 2011</i>	Cohorte historique	Taiwan	<18	226 550 patients dont 34 960 RA	TDAH et RA sur base donnée assurance maladie	S: 4 C:2 E:3	Faible (study design)
<i>Feng, 2017</i>	Transverse	Chine	6-12	333 RA /322 T	RA : médecin TDAH : questionnaires parentaux CBCL et SNAP IV	S: 3 C:2 E:1	Très faible (study design, risque de biais, indirect)
<i>Garg, 2014</i>	Transverse	USA	0 -5	7 846 atopiques/17 948 T	TDAH et atopie rapportés par parents (question téléphonique)	S: 1 C:2 E:1	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Vila, 1998</i>	Transverse	France	8 – 17	92 asthmes	CBCL et CPRS questionnaires remplis par parents /patients/évaluation psychologue Asthme : médecin	S:2 C:1 E: 2	Très faible ( study design, risque de biais, indirect)
<i>Van der Schans, 2016</i>	Cas -témoin	Pays Bas	6 -12	4 257 TDAH/ 17 028 T	Maladie atopique et TDAH par prescription médicamenteuse	S:3 C:2 E:3	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Lin, 2014</i>	Cas-témoin	Taiwan	<18	5 386 TDAH seul, 458 TDAH + TSA /25 688 T	TDAH/atopie sur base de données assurance maladie	S :4 C:2 E:3	Faible (study design)
<i>Mogensen 2011</i>	Cohorte	Suède	8 – 14	1 812 dont 104 asthmatiques	Atopie déclaré parents TDAH : questionnaire parents (échelle à partir DSM IV)	S:1 C:2 O :2	Très faible (study design, imprécision, risque de biais)

<i>Yang, 2014</i>	Transverse	Taiwan	6 -14	10 TDAH/105 RA /29 T	RA déterminé par symptômes/ prélèvement IgE (non précisé si consultation avec médecin) TDAH : Questionnaire SNAP/DSM parents /enseignants	S:1 C:2 E: 1	Très faible (study design, risque de biais, imprécision)
<i>Hak, 2013</i>	Cas -témoin	Royaume-Uni	<15	884 TDAH/3 536 T	TDAH : antécédents et médicament méthylphénidate sur base de données Atopie : Antécédents sur base de données	S:3 C:1 E:3	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Hammernes, 2005</i>	Cas témoin	USA	<18	140 TDAH et 122 T	Asthme questionnaire TDAH questionnaire parents (DSM-III-RADHD) /entretien parents et enfants si > 12 ans	S:3 C:1 E:1	Faible (study design)
<i>Lee, 2016</i>	Cas témoin	Taiwan	3-13	18 473 DA/ 1 8473 T	TDAH et DA sur données assurance maladie	S:4 C:2 E:3	Faible (study design)
<i>Liao, 2016</i>	Cohorte rétrospective	Taiwan	<18	387 262 DA/387 262 T	TDAH et atopie sur données assurance maladie	S :4 C:2 O:3	Faible (study design)
<i>Chen, 2013</i>	Cohorte prospective	Taiwan	0-18	2 294 asthmes/ 9 176 T	TDAH et asthme sur données assurance maladie	S:4 C:2 O:3	Faible (study design)
<i>Chen, 2017</i>	Transverse	Taiwan	<18	8 201 TDAH/32 804 T	TDAH et atopie sur données assurance maladie	S:4 C:2 E:3	Faible (study design)
<i>Johansson, 2017</i>	Cohorte naissance	Suède	0 – 18	1 178 DA préscolaire/2 428 T	DA par questionnaire parents/ TDAH par médicament prescrit	S:3 C:1 O:3	Très faible (imprécision, study design, risque de biais)
<i>Holmberg, 2015</i>	Transverse	Suède	9-12	2 810 asthmes/ 17 262 T	Atopie sur déclaration parents et registre nationaux, TDAH : questionnaire (A-TAC) et registre	S:3 C:2 E:2	Faible (study design)
<i>Schmitt, 2018</i>	Transverse	Allemagne	6 -12	42 DA/34 TDAH/ 31 DA et TDAH /47 T	TDAH et DA établie par médecin	S:4 C:2 E:2	Faible (study design)
<i>Schans, 2017</i>	Revue /Méta-analyse	NA	<18	NA	NA	NA	NA
<i>Roth, 1991</i>	Transverse	Allemagne	5 -12	81 atopiques (79 DA, 1 RA et 1 asthme) / 71 T	Atopie : médecin TDAH : questionnaires parentaux APRS, Connors et test psychomoteur	S :4 C:2 E:2	Très faible (indirect, study design)
<i>Miyazaki, 2017</i>	Revue/méta-analyse	NA	<18	NA	NA	NA	NA

<i>Schmitt, 2011</i>	Cohorte de naissance	Allemagne	0 -10	385 DA, 92 troubles du sommeil /1162 T	Eczéma rapporté par parents TDAH : questionnaire SDQ parents	S :3 C :2 O: 1	Faible (study design)
<i>McQuaid, 2008</i>	Transversal	USA	7 -17	110 asthmes	Asthme : médecin TDAH : CPT/batterie de tests enfant et questionnaire Connors parents	S:2 C:0 E:2	Très faible (study design et indirect)
<i>Wenderlich, 2019</i>	Transversal	USA	12- 16	266 asthmes/104 asthme et TDAH	Asthme/TDAH déclaré par parents	S:1 C:1 E:1	Très faible (study design/risque de biais)
<i>Huang, 2020</i>	Cohorte	Taiwan	<12	17 733 montelukast / 35 912 non montelukast Tous asthmatiques	Asthme/TDAH assurance maladie	S:4 C :2 O:3	Faible (study design)
<i>Zhou, 2020</i>	Transverse	Chine	6-16	261 asthmes/ 261 T	Asthme : médecin TDAH : questionnaire Mini kid parents lors d'entretien médecin	S :4 C:2 E:3	Faible (study design)
<i>Xie, 2019</i>	Méta analyse	NA	<18 ans	NA	NA	NA	NA
<i>Kaas, 2020</i>	Revue /méta-analyse	NA	<18 ans	NA	NA	NA	NA
<i>Ross, 2019</i>	Transverse	USA	0 -17	4 427 asthmatiques	Asthme/TDAH déclaré parents	S:3 C:2 E:1	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Atefi, 2019</i>	Transverse	Iran	4 -18	95 DA	DA : médecin TDAH : Connors questionnaire parents	S:1 C:0 E:1	Très faible (study design, indirect, risque de biais)
<i>Tajdini, 2019</i>	Cas -témoin	Iran	5 -11	80 asthmes/ 92 T	TDAH : psychiatre Asthme : médecin	S:4 C:1 E:2	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Kuo,2020</i>	Transverse	Taiwan	Age moyen :6-7 ans	109 atopiques/82 T	TDAH : questionnaire SNAP parents et enseignants Atopie : médecin	S:4 C:2 E :1	Très faible (study design, risque de biais, imprécision, indirect)
<i>Xie,2020</i>	Transverse	USA	0 -17	6 319 asthmes/65 492 T	TDAH et Asthme questionnaire parents téléphonique	S:2 C:2 E:1	Très faible (study design,risque de biais)
<i>Jackson-. 2020</i>	Transverse	USA	2 – 17	13 444 DA/96 038T	TDAH/DA questionnaire parents téléphonique	S:2 C :2 E:1	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Chen, 2019</i>	Transverse	Chine	6 – 12	465 RA (122 IHS>1,25 343 IHS<1,25)	RA : médecin TDAH : questionnaire IHS/SNAP IV par parents	S:2 C :2 E :1	Très faible (study design, indirect)
<i>Akmatov, 2019</i>	Transverse	Allemagne	5 – 14	258 662 TDAH/ 2 327 958T	TDAH /atopie sur données assurance maladie	S:4 C:2 E:3	Faible (study design)

<i>Litt, 2020</i>	Cohorte de naissance	USA	8 ans	39 faible poids de naissance/ 101 T	Asthme : déclaration parental TDAH : questionnaire CSI	S :4 C :2 E:2	Très faible (indirect, study design, risque de biais)
<i>Guo, 2020</i>	Cohorte de naissance	Taiwan	6 -12 ans	97 dont 23 asthmes, 35 RA, 14 DA à 6 ans	TDAH : questionnaire SNAP IV parentaux Atopie : médecin	S:4 C:0 E:1	Très faible (indirect, study design, risque de biais)
<i>Van der Schans, 2020</i>	Time serie	Pays-Bas	6 – 17	21 enfants atopiques (asthme/rhinite)	TDAH et Atopie établie par médecin	NA	Très faible (study design, imprécision)
<i>Van Den Heuvel, 2007</i>	Cas-témoin	Pays-Bas	âge moyen 8-9 ans	146 TDAH, 96 troubles psy autres, 133 T	TDAH/pathologies somatiques cliniciens	S:3 C:2 E:2	Très faible (study design, risque de biais, imprécision)
<i>James, 2013</i>	Transverse	Australie	4-6	2 378 asthmes/16 621 T	TDAH/Asthme rapportés par parents	S :3 C:2 E :1	Faible (study design)
<i>Silva, 2014</i>	Transverse	Australie	18	5,363TDAH /8 896 T	TDAH : dossier médicaux Asthme : dossier hospitaliers (ICD -9)	S:2 C:2 E:1	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Schmitt, 2010</i>	Cohorte de naissance	Allemagne	0 – 10	DA : 780/2 136 T	TDAH par questionnaire SDQ parents DA déclaré par parents de diagnostic de médecin	S:3 C:2 E:2	Très faible (study design, imprécision)
<i>Hysing, 2009</i>	Transverse	Norvège	7 – 9	284 asthmes/6 469 T	Asthme déclaré parents TDAH : questionnaire SDQ parents	S:3 C:2 E:1	Très faible (study design, risque de biais, imprécision, indirect)
<i>Leibson, 2001</i>	Étude transverse	USA	âge moyen 7 ans	309 TDAH/3 810T	Asthmes donnés de facturation TDAH : revue de questionnaires parents/enseignant et diagnostic médecin	S:4 C:0 E:1	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Cuffe, 2009</i>	Transverse	USA	7 – 14	278 TDAH/ 9 243 T	TDAH : questionnaire SDQ parents Asthme déclaratif parents	S:3 C:0 E:1	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Goodwin, 2013</i>	Cohorte de naissance	Australie	5 -17	390 asthmes /1 803 T	Asthme déclaré parents TDAH questionnaire CBCL parents	S:3 C:0 E:1	Très Faible (study design, risque de biais)
<i>Bender, 1991</i>	Thérapeutique	USA	8 – 16	19 asthmes théophylline /44 asthmes sans théophylline /24 T	Asthme médecin TDAH questionnaire Connors Parents/CPT enfants	NA	Modéré (risque de biais)
<i>Buske-Kirschbaum 2019</i>	Transverse	Allemagne	6 – 12	DA (n = 42), TDAH (n = 34), DA/TDAH (31) et 47 T	Asthme et TDAH par médecin	S:4 C:1 E:2	Faible (study design)
<i>Ballardini, 2019</i>	Cohorte de naissance	Biélorussie	0 -6,5	11 668 dont 351 asthmes /577 DA<1 ans et 156 DA à 6 ans	Asthme questionnaire ISAAC parents DA établi par pédiatre si moins d'un an sinon questionnaire parents TDAH par questionnaire SDQ (parents/enseignant)	S:3 C:2 O:2	Faible ( study design)

<i>Tsai, 2014</i>	Transverse	Taiwan	<18	469 TDAH/ 220 599 T	TDAH/asthme sur base donnée assurance maladie	S:4 C:2 O:3	Faible ( study design)
<i>Calam,2005</i>	Transverse	Royaume-Uni	5-15	1 504 asthmes/8330 T	Asthme rapporté parents TDAH par questionnaire SDQ (parents/adolescent/enseignants)	S:2 C:0 O:1	Très faible (study design, risque de biais)
<i>Albatineha, 2019</i>	Cas-témoin	Jordanie	2.5 – 16	78 TDAH/103 T	TDAH : médecin Atopie rapporté par parents	S:4 C:0 O:1	Très faible ( study design, risque de biais)
<i>Kline Simon, 2016</i>	Transverse	USA	11 -18	11 888 TDAH /11,888 T	TDAH et asthme : dossier médical (ICD 9)	S:2 C:2 E:2	Faible (study design)
<i>Meyers 2010</i>	Transverse	USA	6 – 11	126 056 TDAH /2 592 204 T	TDAH /asthme : dossier hospitalier	S:2 C:2 E:2	Très faible (study design, risque de biais)

Abréviations : DA = dermatite atopique, RA = Rhinite allergique, T=témoin, S =sélection, C=compabilité, E = exposure, O=outcome, NOS = Newcastle-Ottawa Scale, CPT = continuous performance test

## 3.2 Méta-analyses

### 3.2.1 Asthme et TDAH

Cinquante et une études dont 8 cohortes, 28 études transversales, 3 méta-analyses, 12 études cas-témoin ont étudiée l'association entre le TDAH et l'asthme (Tableau 2). Parmi elles, dix études rapportent des scores de symptômes de TDAH sans établir formellement de diagnostic.

Vingt-cinq études ont étudié l'asthme chez les enfants avec TDAH. Celles-ci rapportaient une association entre les deux pathologies variant d'un OR de 3,36 (IC95 = [1,64 ; 6,87]), (32) à un OR de 0,72 (IC95 = [0,44 ; 1,18]) (33). Parmi elles, 10 ne retrouvaient aucune association significative entre les deux pathologies. On notait également une grande variation de prévalence de l'asthme au sein de la population TDAH allant de 3.5% (34) à 42% (35).

Treize études ont étudié un TDAH établi au sein d'une population d'enfants asthmatiques rapportant une association variant de OR=4,12 (CI95=[2,63 ; 6,46 ;  $p<0.001$ ]) (36) à OR=0,97 (CI95=[0,79 ; 1,18]) (37), avec trois études (37–39), ne retrouvant pas de lien significatif entre les deux pathologies.

Trois méta-analyses Miyazaki et al (40), Kaas et al (41) et Schans et al (42) ont rapporté une association significative entre les enfants atteints de TDAH et d'asthme par rapport aux groupes témoins avec respectivement des OR à 1,80 (IC à 95%: 1,57 - 2,07,  $I^2=60\%$ ), 1,52 (IC à 95% à :1,42-1,63,  $I^2=60\%$ ) et 1,34 (IC à 95% 1,24-1,44,  $I^2=0\%$ ).

Nous avons inclus dix études cas-témoins dans notre méta-analyse portant sur l'asthme au sein de la population TDAH. Celle-ci a montré que les enfants avec TDAH avaient 37% plus de risques de souffrir d'un asthme par rapport aux enfants sans TDAH : OR=1.37 (IC95%= [1,20 ; 1,50]),  $z=7,992$  ( $p<0,001$ ) et  $I^2=67.6\%$  (Figure IIa). Cette association est statistiquement significative au prix d'une hétérogénéité élevée mais qui est essentiellement due, comme le montre le funnelplot (Figure IIb), aux trois études qui rapportent justement les OR les plus faibles.

Par ailleurs, la qualité des preuves pour l'asthme associé au TDAH était considérée comme de qualité très faible en raison de l'incohérence de l'effet lié à l'hétérogénéité importante et du risque de biais potentiel lié notamment à la conception des études toutes observationnelles.

Tableau 2 — Résumé des résultats des études sur Asthme-TDAH

Premier auteur/année	Prév (%)	OR ajusté (95% IC)	OR non ajusté (95% IC)	RR non ajusté (95% IC)	HR (95%IC)	Type score	Score
<b>Etudes dans population TDAH</b>							
<b>Wang, 2018</b>	24.5	.	0.83 (0.54- 1.27)	.	.	.	.
<b>Kwon, 2014</b>	36.6	.	1.8 (1.49-2.18)	1,60 (1.301-1.964)	.	.	.
<b>Suwan,2011</b>	15	1,37 (0.35-5.33)	1.24 (0.35-4.45)	.	.	.	.
<b>Brawley,2004</b>	42	.	.	.	.	.	.
<b>Tsai,2013</b>	3.50	1,15 (0.95-1.38)	1.48 (1.24-1.78)	.	.	.	.
<b>Chou,2013</b>	9.60	.	1,54 (1.13-2.09)	.	.	.	.
<b>Jameson,2016</b>	26.3	1.17 (0.80-1.71)	1.47 (1.2-1.8) c	.	.	.	.
<b>Biederman 1994</b>	13.1	.	1.19 (0.54-2.61) c	.	.	.	.
<b>Romanos,2010</b>	8.10	1.23 (0.87-1.72)	1,69 (1.26-2.26)	.	.	.	.
<b>Garg,2014</b>	8.2	3.36 (1.64-6.87)	3.21 (2.29-4.49)c	.	.	.	.

<b>van der Schans,2016</b>	11.8	1.4 (1.2-1.5)	1.49 (1.34 -1.66)c	.	.	.	.
<b>Lin,2016</b>	29.6	.	1.61 (1.51-1.72)	.	.	.	.
<b>Hak,2013</b>	34.2	.	1.59 (1.36-1.86)	.	.	.	.
<b>Hammerness, 2005</b>	28.2	.	1.01 (0.71- 1.43)	.	.	.	.
<b>Chen,2017</b>	25.2	1,53 (1.44- 1.63)	1.52 (1.44-1.61)	.	.	.	.
<b>Xie,2020</b>	17.2	2.01 (1.67-2.42)	2.36 (1.99-2.78)	.	.	.	.
<b>Akmatov,2019</b>	.	.	2.19 (2.16-2.22)	.	.	.	.
<b>Van Den Heuvel,2007</b>	32	.	0.72 (0.44-1.18)	.	.	.	.
<b>Silva,2014</b>	11.3	1.38 (1.24-1.53)	1.0 (0.9-1.11)	.	.	.	.
<b>Leibson,2001</b>	22	.	1.85 (1.39-2.46)	.	.	.	.
<b>Cuffe,2009</b>	.	.	2.24 (1.09-4.61) c	.	.	.	.
<b>Tsai ,2014</b>	9.6	1.43 (1.05 -1.95)	1.54 (1.13-2.09) c	.	.	.	.
<b>Albataineha,2019</b>	8.90		4.98	.	.	.	.

			(1-24.68) c				
<b>Kline,2016</b>	.	1.65 (1.53-1.78)	.	.	.	.	.
<b>Meyers,2010</b>	4.73	.	.	.	.	.	.
<b>Etudes dans population asthme</b>							
<b>Shyu,2012</b>	.	1.38 (0.48-1.09)	.	.	.	.	.
<b>Lin, 2016</b>	.	1.64 (1.10-2.45)	.	.	.	.	.
<b>Yang,2018</b>	.	3.65 (1.07-12.49)	4.00 (1.44-11.13)	.	.	.	.
<b>Ballardini,2019</b>	.	0.97 (0.79-1.18)	.	.	.	.	.
<b>Saricoban, 2011</b>	2.7	.	.	.	.	.	.
<b>Blackman, 2007</b>	12.1	.	2.03 (1.89-2.18) c	.	.	.	.
<b>Chen, 2013</b>	.	.	1.56 (1.29-1.88)	.	1.31 (1.07-1.59)	.	.
<b>Holmberg, 2015</b>		1.53 (1.16-2.02)	.	.	.	.	.
<b>Zhou, 2019</b>	11.5	.	2.69 (1.35-5.38)	.	.	.	.
<b>Tajdini,2019</b>	42.5	.	2.27 (1.19- 4.34)c	.	.	.	.

<b>James, 2013</b>	.	3.39 (2.04-5.64)	4.12 (2.63-6.46)	.	.	.	.
<b>Goodwin, 2017</b>	2.3	1.84 (1.11-3.02)	1.72 (1.10-2.70)	.	.	.	.
<b>Calam, 2005</b>	2	.	1.82 (1.2-2.76)	.	.	.	.
<b>Chang, 2013</b>	.	.	.	.	.	CBCL	Pas de différence significative
<b>Hammer-Helmich, 2016</b>	.	.	.	.	.	SDQ parent	Majoration des symptômes dans la population asthmatique.
<b>Yuksel, 2008</b>	.	.	.	.	.	Conners	Score population asthme plus élevé (>4) que témoin (>2.5) (p = 0,01).
<b>Cutuli, 2010</b>	.	.	.	.	.	HBQ	-Symptômes de TDAH plus élevées chez enfants asthmatiques signalés par les parents. -Pas différence sur les symptômes du TDAH signalés par l'enseignant.
<b>Borschuk, 2018</b>	.	.	.	.	.	Conners	Hyperactivité / Impulsivité plus élevés pour les enfants asthmatiques et atteints de TDAH (t (1,84) = 2,66, p <0,01)
<b>Mogensen, 2011</b>	.	.	.	.	.	DSMIV	-Enfants de 8 à 9 ans asthmatiques : Risque presque 2 fois plus élevé d'avoir un ou plusieurs symptômes d'Hyperactivité (OR 1,88, IC à 95% 1,18-3,00) -Enfants de 13-14 ans asthmatiques : un risque plus de 2 fois plus élevé d'avoir trois symptômes ou plus d'hyperactivité (OR 2,73, IC à 95% 1,49-5,00) -Pour l'Inattention, aucune relation significative

<b>McQuaid,2008</b>	.	.	.	.	.	Conners	Le rapport des parents sur l'opposition (r = .27, p <.01), les problèmes cognitifs (r = .21, p <.05) et l'hyperactivité (r = .29, p < .01) était associé à morbidité de l'asthme.
<b>Guo,2020</b>	.	.	.	.	.	SNAP IV	Pas de différence significative après ajustement
<b>Litt, 2020</b>	.	.	.	.	.	CSI	Pas de différence significative après ajustement
<b>Hysing, 2009</b>	.	.	.	.	.	SDQ	Score moyen plus haut chez les asthmatiques
<b>Méta-analyse association asthme et TDAH</b>							
<b>Miyazaki ,2017</b>	.	.	1.80 (1.57 – 2.07)	.	.	.	.
<b>Kaas,2019</b>	.	.	1.52 (1.42-1.63)	.	.	.	.
<b>Schans, 2017</b>	.	.	1.34 (1.24-1.44)	.	.	.	.

Abréviations : Prév=prévalence, OR=odds-ratio, HR=hazard ratio,c=calculé

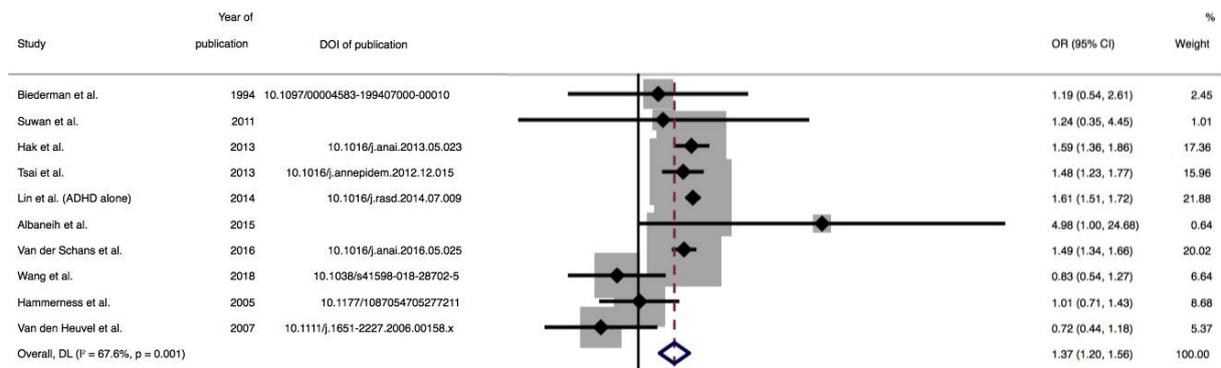


Figure IIa — Méta-analyse des études cas-témoins de l'asthme chez des enfants avec TDAH

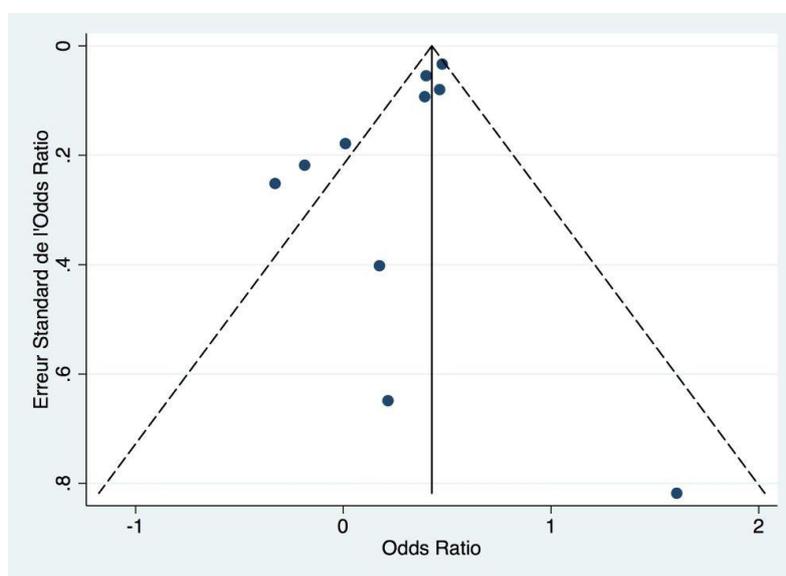


Figure IIb — Funnelplot après méta-analyse des études cas-témoins de l'asthme chez des enfants avec TDAH

### 3.2.2 Dermatite atopique et TDAH

Quarante et une études dont 9 cohortes, 17 études transversales, 12 études cas-témoin, 3 méta-analyses ont étudiée l'association entre le TDAH et la dermatite atopique (Tableau 3). Parmi elles, 5 études rapportent des scores de symptômes de TDAH sans établir formellement de diagnostic.

Seize études ont étudié la dermatite atopique chez les enfants avec TDAH établi. Nous avons observé une grande variation de prévalence, de 4% (43) à 20% (44). En conséquence, l'association entre les deux pathologies variait grandement avec des OR allant de 3,85 (IC 95% = [1,94 ; 7,640] (32) à 0.91 (IC 95% = [0,43 ; 1,94] (45). Cinq études n'ont pas retrouvé d'association significative entre les deux pathologies au sein de cette population.

Le TDAH établi au sein d'une population d'enfant souffrant de dermatite atopique a été recherché dans 13 études. Parmi celle-ci, 6 études n'ont pas retrouvé de lien significatif entre les deux pathologies dans cette population. Nous avons également observé une grande variation de prévalence du TDAH de 4,90 % (46) à 23.80% (47). L'association entre les deux pathologies variait avec un OR de 0,75 (IC95% = [0,48 ; 1,09] (39) à 4,5 (IC95% = [1,28 ; 15,86]) (48).

Trois méta-analyse Schans et al (42), Xie et al (49) ainsi que Miyazaki et al (40) rapportent tous trois une association significative au sein de leur méta-analyse avec des OR respectif à 1,32 (IC à 95% 1,20-1,45,  $I^2 = 0\%$ ) , 1,563 (IC à 95% :1,382-1,769,  $I^2 = 91\%$ ) et 1,43( IC à 95%: 1,09 -1,88,  $I^2 = 87\%$ ).

Nous avons pu inclure inclus sept études cas-témoins dans une méta-analyse (Tableau 3). Celle-ci a montré que les enfants avec TDAH ont 45% de plus de risques d'avoir une dermatite atopique par rapport aux enfants sans TDAH : OR=1,45 (IC95% = [1,27 ; 1,67],  $z=5,308$  ( $p<0,001$ ) et  $I^2 = 60\%$  (Figure IIIa). Cette association est statistiquement significative au prix d'une hétérogénéité élevée mais le funnel plot n'est pas en faveur d'un biais de publication. Néanmoins celle-ci reste difficilement interprétable au regard de différences dans la méthodologie des études (Figure IIIb). De plus, les recommandations demandent d'inclure au moins 10 études pour pouvoir interpréter un funnel plot (50).

Par ailleurs, la qualité des preuves pour la dermatite atopique associé au TDAH a été cotée « très faible » en raison de l'incohérence de l'effet lié à l'hétérogénéité importante et du risque de biais potentiel lié notamment au fait de la conception des études toutes observationnels.

Tableau 3 — Résumé des résultats des études sur Dermatite atopique-TDAH

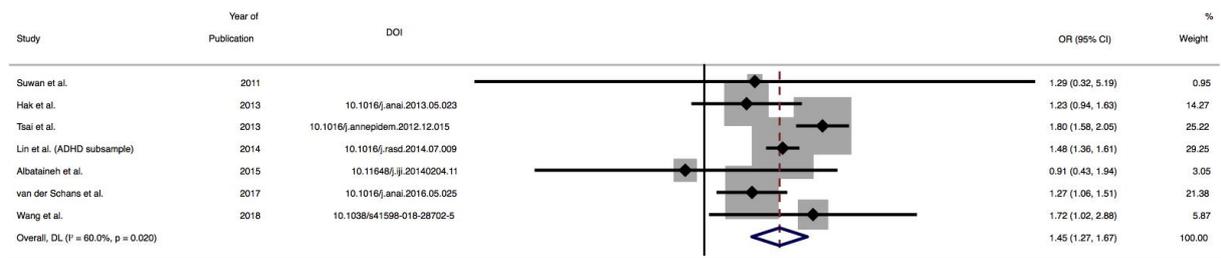
Premier auteur/année	Prév (%)	Incidence (%)	OR (95% IC)	OR non ajusté (95% IC)	RR (95%IC)	HR (95% IC)	Type score	Score
<b>Population TDAH</b>								
<b>Wang, 2018</b>	20.4	.	1.72 (1.02–2.88)	1.72 (1.02-2.88)c	.	.	.	.
<b>Suwan,2011</b>	12.5	.	1.18 (0.27-5.03)	1.286 (0.319-5.186)	.	.	.	.
<b>Brawley, 2004</b>	10	.	.	.	.	.	.	.
<b>Tsai, 2013</b>	7.2	.	1.40 (1.22-1.61)	1.80 (1.58-2.05)	.	.	.	.
<b>Chou, 2013</b>	4.5	.	.	0.96 (0.62-1.49)c	.	.	.	.
<b>Romanos, 2010</b>	.	.	1.54 (1.24-1.93)	1.51 (1.24- 1.84)	.	.	.	.
<b>Garg, 2014</b>	15.4	.	3.85 (1.94-7.640)	2.16 (1.31-3.58)	.	.	.	.
<b>Van der Schans, 2016</b>	4	.	1.2 (1.0-1.4)	1.3 (1.1-1.5)	.	.	.	.
<b>Lin, 2014</b>	15.8	.	.	1.48 (1.36-1.61)	.	.	.	.
<b>Hak, 2013</b>	8.1	.	1.3 (0.9-1.7)	1.234 (0.938-1.625)c	.	.	.	.
<b>Chen, 2017</b>	17.9	.	1.53	1.43	.	.	.	.

			(1.34-1.53)	(1.34-1.53)				
<b>Akmatov, 2019</b>	.	.	.	2.19 (2.16- 2.23)	.	.	.	.
<b>Albatineha, 2019</b>	17.9	.	.	0.91 (0.43-1.94)	.	.	.	.
<b>Population Dermatite atopique</b>								
<b>Camfferman, 2010</b>	12	.	.	1.85 (0.38-9.12)c	.	.	.	.
<b>Yaghmaie, 2013</b>	12.6	.	1.87 (1.54-2.27)	1.62 (1.35-1.93)	.	.	.	.
<b>Shyu, 2012</b>	.	.	0.73 (0.48-1.09)	.	.	.	.	.
<b>Lin, 2016</b>	.	.	TDAH inattentif : 2.19 (1.44–3.32) TDAH combiné: 1.48 (1.02–2.14 )	.	.	.	.	.
<b>Schmitt, 2010</b>	10	.	1.19 (0.88-1.61)	1.34 (1.01-1.78)	.	.	.	.
<b>Ballardini,2019</b>	.	.	DA à 6 ans : 2.05 (1.09-3.84 ) DA <1 an : 0.72	.	.	.	.	.

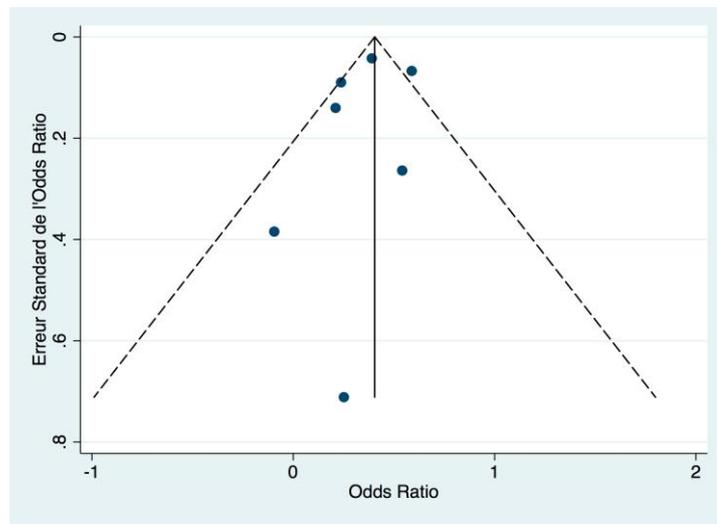
			(0.53-0.99)					
<b>Johansson, 2017</b>	4.9	.	1.12 (0.80-1.56)	1.16 (0.83-1.61)		.	.	.
<b>Schmitt, 2011</b>	.	.	DA<2 ans : 1.78 (1.02-3.09) DA<10 ans : 2.12 (1.34-3.37)	DA<2 ans : 1.46 (0.91- 2.34) DA<10 ans : 1.65 (1.10- 2.46)	.	.	.	.
<b>Jackson-Cowan, 2020</b>	10.78	.	1.31 (1.20-1.42)	1.37 (1.29-1.46)	.	.	.	.
<b>Lee, 2016</b>	.	4.94	.	.	.	2.92 (2.48-3.45)	.	.
<b>Liao, 2016</b>	.	3.70	.	.	.	1.15 (1.12-1.18)	.	.
<b>Chen, 2013</b>	.	.	1.17 (0.91-1.49)	.	.	.	.	.
<b>Genuneit, 2014</b>	.	.	.	.	DA<4 ans : 1.99 (1.07-3.73) DA 5-8 ans : 2.94 (0.70-12.32)	.	.	.
<b>Kruse, 2019</b>	11.7	.	.	2.2 (0.186- 27.58)c	.	.	Vanderbilt	Les patients DA plus susceptibles de signaler plusieurs symptômes d'inattention
<b>Yang, 2018</b>	.	.	4.50	5.42	.	.	.	.

			(1.28-15.86)	(2.08-14.16)				
<b>Catal, 2016</b>	23.8	.	.	2.57 (1.049-6.298)	.	.	ECI-4	Gravité des symptômes TDAH plus importante (16.8 vs 13.5)
<b>Chang, 2013</b>	.	.	.	.	.	.	CBCL	Augmentation score Trouble attention (54,46 +- 6.55 VS 52.97 +- 5.11 P : 0.028) et TDAH (54.6 +-6.11, 53.01 +-5.18, p=0.027) chez DA
<b>Hammer-Helmich, 2016</b>	.	.	.	.	.	.	SDQ parent	Majoration des symptômes de TDAH avec DA
<b>Schmitt, 2018</b>	.	.	.	.	.	.	Conners, et CBCL	Niveaux significativement plus élevés de symptômes de TDAH.
<b>Kuo, 2020</b>	.	.	.	.	.	.	SNAP IV	Pas de différence significative
<b>Guo, 2020</b>	.	.	.	.	.	.	SNAP IV	Pas de différence significative
<b>Méta-analyse association dermatite atopique et TDAH</b>								
<b>Miyazaki ,2017</b>	.	.	1.43 (1.09 -1.88)	.	.	.	.	.
<b>Xie,2019</b>	.	.	1.563 (1.382-1.769)	.	.	.	.	.
<b>Schans, 2017</b>	.	.	1.32 (1.20-1.45)	.	.	.	.	.

Abréviations : Prév=prévalence, OR =odds-ratio, HR=Hazard ratio, RR= risque relatif, DA=dermatite atopique, calculé



**Figure IIIa** — Méta-analyse des études cas-témoins de la dermatite atopique chez des enfants avec TDAH



**Figure IIIb** — Funnelplot après méta-analyse des études cas-témoins de la dermatite chez des enfants avec TDAH

### 3.2.3 Rhinite allergique et TDAH

Vingt-neuf études dont 3 cohortes, 17 études transversales, 2 méta-analyses et 7 études cas-témoin ont étudié l'association entre le TDAH et la rhinite allergique (Tableau 4). Parmi elles, 7 études rapportent des scores de symptômes de TDAH sans établir formellement de diagnostic.

Quatorze études ont étudié la rhinite allergique chez les enfants avec TDAH rapportant une association entre les deux pathologies variant d'un OR de 0,82 (IC95%=[0,63 ; 1,06], p=0,128) (51) à 3,80 (IC95%=[1,41 ;10,26], p=0.008) (52). Parmi elles, 3 études ne retrouvaient aucune association significative entre les deux pathologies. La prévalence variait largement entre 2,2% (43) et 61% (44), suggérant d'importantes différences entre les populations étudiées.

Parmi les six études qui ont étudié un TDAH établi au sein d'une population d'enfant souffrant de rhinite allergique, deux études (48,53) ne retrouvaient pas de lien significatif entre les deux pathologies.

Deux méta-analyse, Miyazaki et Schans (40,42) ont observé une association entre TDAH et rhinite allergique avec des OR respectif à 1,59 (IC à 95%: 1,13 - 2,23,  $I^2= 93\%$ ) et 1,52 (IC à 95% 1,43 - 1,63,  $I^2= 82\%$ ), mais tous deux au prix d'une hétérogénéité élevé.

Sept études cas-témoins ont pu être incluses dans notre méta-analyse. Celle-ci a montré que les enfants avec TDAH avaient 65% de plus de risques d'avoir une rhinite allergique : OR=1,65 (IC95%=[1,46 ; 1,88],  $z=7,751$  ( $p<0,001$ ) et  $I^2=73.8\%$ ). Une nouvelle fois, nous avons une relation significative entre les deux pathologies mais une hétérogénéité élevée et significative entre les études. De même, le funnel plot n'est pas en faveur d'un biais de publication mais reste difficilement interprétable du fait faible nombre d'études incluses et des différences entre les méthodologies utilisées dans ces études.

Par ailleurs, la qualité des preuves pour la rhinite allergique associé au TDAH a été dégradé de « faible » à « très faible » du fait de l'incohérence de l'effet lié à l'hétérogénéité importante et du risque de biais potentiel lié notamment au fait de la conception des études toutes observationnels.

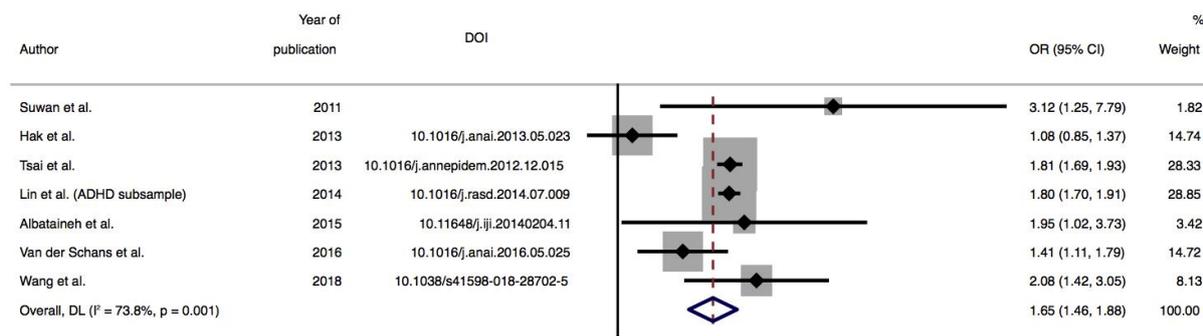
Tableau 4 — Résumé des résultats des études sur Rhinite allergique-TDAH

Auteur/année	Prév (%)	OR (95% IC)	OR non ajusté (95% IC)	RR (95%IC)	Type Score	Score
Population TDAH						
Wang, 2018	61.6	2.08 (1.42–3.05)	2.08 (1.42-3.05)c	.	.	.
Kwon, 2014	59	1.38 (1.124-1.681)	1.59 (1.33-1.91)	.	.	.
Suwan,2011	24	3.80 (1.41-10.26)	3.12 (1.25-7.79)c	.	.	.
Brawley, 2004	80 (symptôme)	.	.	.	.	.
Tsai, 2013	46.3	1.59 (1.49-1.71)	1.81 (1.69-1.93)	.	.	.
Chou, 2013	28.4	1.83 (1.48-2.27)	2.21 (1.81; 2.7)c	.	.	.
Romanos, 2010	13.9	0.82 (0.63- 1.06)	1.24 (0.99 -1.56)	.	.	.
Garg, 2014	14.7	2.76 (1.24-6.16)	3.44 (1.99-5.97)	.	.	.
van der Schans, 2016	2.2	1.2 (0.9-1.5)	1.4 (1.1-1.8)	.	.	.
Lin, 2014	53.6	.	1.8 (1.7-1.91)	.	.	.
Hak, 2013	10.9	1.1 (0.9-1.4)	1.08 (0.85-1.37)	.	.	.

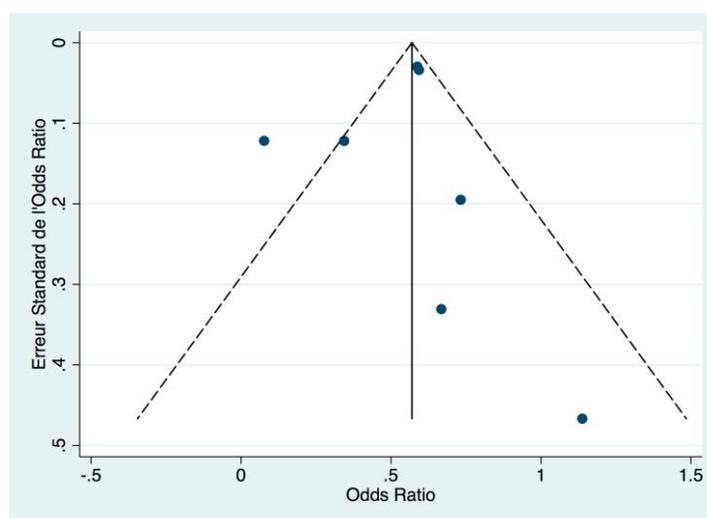
<b>Chen, 2017</b>	40.6	1.59 (1.51-1.68)	1.59 (1.51. 1.67)	.	.	.
<b>Albataineha, 2019</b>	.	3.6 (1.5-8.4)	1.95 (1.02-3.73)c	.	.	.
<b>Kline Simon,2016</b>	.	1.32 (1.20-1.46)	.	.	.	.
<b>Population rhinite allergique</b>						
<b>Shyu, 2012</b>	.	.	1.71 (1.48-1.98)	.	.	.
<b>Genuneit, 2014</b>	.	.	.	1.65 (0.77-3.55)	.	.
<b>Lee, 2016</b>	23	.	2.81 (1.11-7.09)c	.	.	.
<b>Lin, 2016</b>	.	1.84 (1.37–2.45)	.	.	.	.
<b>Tsai, 2011</b>	1	.	2.07 (1.83-2.34)c	.	.	.
<b>Yang, 2018</b>	.	1.91 (0.55-6.62)	3.74 (1.47; 9.53)	.	.	.
<b>Chang,2013</b>	.	.	.	.	CBCL	Pas de différence significative
<b>Hammer-Helmich, 2016</b>	.	.	.	.	SDQ parents	Majoration des symptômes TDAH dans la population RA
<b>Lee, 2014</b>	.	.	.	.	ARS/ CBCL	Score total ARS (t = 3,5, p <0,01), Sous-score inattentif tt = 5,9, p <0,01), CBCL attention score (t :5,2) plus élevés dans population RA.

						Pas de différence sous-score ARS hyperactif / impulsif
<b>Feng, 2017</b>	.	.	.	.	SNAP IV	Scores sous-échelle inattention et hyperactivité / impulsivité significativement plus élevés
<b>Yang,2014</b>	.	.	.	.	SNAP IV/DSM	Scores sous-échelles Hyperactivité / Impulsivité (parents et enseignants) plus élevés
<b>Kuo, 2020</b>	.	.	.	.	SNAP IV	Pas de différence significative
<b>Chen, 2019</b>	.	.	.	.	IHS/SNAP IV	Score (IHS) > 1,25 représentaient 26,4% des RA
<b>Guo, 2020</b>	.	.	.	.	SNAP IV	RA à 6 ans associée à un score d'inattention plus élevé à 12 ans (coefficient $\beta$ 0,356, IC à 95% 0,104-0,609, $p = 0,006$ )
<b>Méta-analyse sur association entre TDAH et Rhinite allergique</b>						
<b>Schans, 2017</b>	.	1.52 (1.43 -1.63)	.	.	.	.
<b>Miyazaki ,2017</b>	.	1.59 (1.13 - 2.23)	.	.	.	.

Abréviations : RA=Rhinite allergique, Prév=prévalence, OR =odds-ratio, HR=Hazard ratio, RR= risque relatif, c=calculé



**Figure IIIa** — Méta-analyse des études cas-témoins de rhinite allergique chez des enfants avec TDAH



**Figure IIIb** — Funnelplot des études cas-témoins de rhinite allergique chez des enfants avec TDAH

### 3.2.4 Conjonctivite allergique et TDAH

Cinq études ont analysé l'association entre le TDAH et la conjonctivite allergique dont trois études cas-témoins, une méta-analyse et une étude transversale (Tableau 4). Parmi, celle-ci, trois ont étudié la conjonctivite allergique au sein d'une population TDAH. La prévalence de la conjonctivite allergique dans la population TDAH était comparable au sein de ces études avec des prévalences allant de 22,5% (52) à 37,1%(54). L'étude de Suwan et al. (2011)(52) n'a pas retrouvé de lien de significatif entre les deux pathologies. Une méta-analyse Miyazaki et al. (40) a observé une association entre TDAH et conjonctivite allergique avec un OR à 1.69 (IC 95% : 1.04-2.76,  $I^2=92\%$ ).

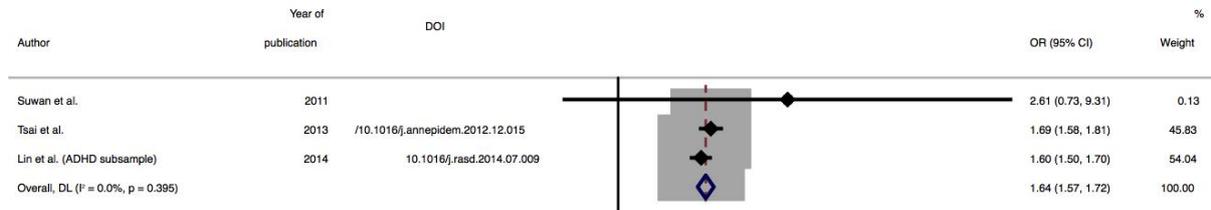
Ces trois études cas-témoins ont été incluses dans une méta-analyse qui montre que les enfants avec TDAH ont 64% de plus de risques d'avoir une conjonctivite allergique que les enfants sans TDAH : OR = 1,64 (IC95% = [1,57 ; 1,72],  $z=21,120$  ( $p<0,001$ ) et  $I^2=0\%$  (Figure IVa). Pour cette méta-analyse, l'hétérogénéité n'est pas significative et le funnel plot ne retrouve pas de biais de publication (Figure IVb) mais celui-ci était difficilement interprétable du fait du petit nombre d'études incluses.

Par ailleurs, la qualité des preuves pour la conjonctivite allergique associée au TDAH a été estimée à « faible » du fait d'un risque de biais potentiel lié à la conception des études toutes observationnelles.

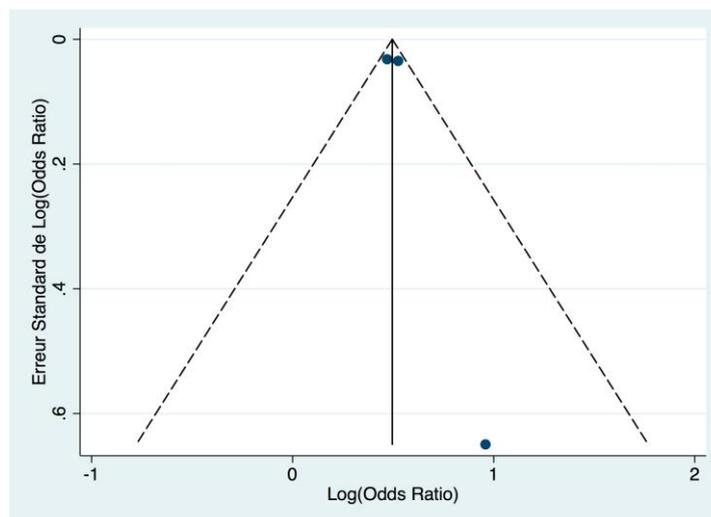
**Tableau 5 — Résumé des résultats des études sur Conjonctivite allergique-TDAH**

Premier auteur/année	Prévalence (%)	OR (95%IC)	OR non ajusté (95%IC)
<b>Population TDAH</b>			
Suwan,2011	23	3.01 (0.81-11.27)	2.610 (0.73-9.310) <sup>c</sup>
Tsai, 2013	33	1.43 (1.33-1.54)	1.33 (1.58-1.81) <sup>c</sup>
Lin, 2014	37.1	.	1.6 ( 1.5-1.7)
<b>Population conjonctivite allergique</b>			
Yang, 2014	.	1.05 (0.24-4.65)	.
<b>Méta-analyse sur association entre TDAH et conjonctivite allergique</b>			
Miyazaki ,2017	.	1.69 (1.04-2.76)	.

Abréviations : c=calculé



**Figure IVa —** Méta-analyse des études cas-témoins de conjonctivite allergique chez des enfants avec TDAH



**Figure IVb —** Funnelplot des études cas-témoins de conjonctivite allergique chez des enfants avec TDAH

### 3.3 Sévérité

Plusieurs études se sont intéressées à l'influence du nombre de manifestations atopiques sur les symptômes de TDAH et leurs corrélations : 4 transverses, 4 cas-témoin et 2 cohortes. Tsai (34), Chen (55), Lee (56) et Wang (44) rapportent un renforcement des associations qui, dans l'étude de Shyu et al. (2012) (39), devient non-significatif en cas de comorbidité asthme & dermatite atopique alors qu'il reste significatif en cas de rhinite, de dermatite et d'asthme, et en cas de comorbidité asthme & rhinite ou rhinite & dermatite.

Concernant la dermatite atopique, 9 études ont étudié le lien entre la sévérité de la dermatite atopique et la symptomatologie du TDAH. Deux études Kruse (57) et Chang (58) ne retrouvent pas de corrélation entre les scores des symptômes du TDAH et les scores de sévérité de la dermatite selon le SCORing-AD (59) et l'itch Scale (60). Dans leur étude transversale sur 154 enfants, Schmitt et al. (61), notent des résultats similaires avec une absence de lien entre les signes cliniques objectifs actuels évalué par SCORing-AD, les symptômes évalués par score POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*)(62) et les altérations de la qualité de vie évalué par CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) (63) avec la gravité des symptômes du TDAH évalué par l'échelle de Connors. Toutefois, ils notent qu'un mauvais contrôle de la dermatite atopique au cours des 12 dernières semaines augmentaient les symptômes de TDAH. La persistance de la dermatite atopique n'influençait également pas son association avec le TDAH avec une absence de lien significatif mise en évidence par Schmitt (64). À contrario 2 études, Kuniyoshi (65) et Yaghmaie (66) retrouvent une corrélation entre la sévérité de la dermatite atopique rapportée par les parents sans score standardisé et la symptomatologie du TDAH.

Trois études ont évalué l'impact de la sévérité de la rhinite allergique sur la symptomatologie du TDAH. Deux études Chen (67) et Lee (56) observent une corrélation positive significative avec pour Chen une association avec la durée des symptômes de rhinite allergique, l'indice cutané et les sous-échelles PRQLQ (*Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*)(68). Par contraste, Suwan et al. (52) ne retrouvent aucune différence significative dans l'association TDAH et la rhinite allergique en fonction de la sévérité évaluée par allergologue selon ARIA (*allergic rhinitis and its impact on asthma*) (69).

Cinq études transverses et une étude de cohorte ont étudié l'influence de la sévérité de l'asthme sur les symptômes du TDAH. Deux études Vila (70) et Blackman (71) ont retrouvé une corrélation positive entre la sévérité de l'asthme et la symptomatologie du TDAH, contrairement à Yuksel et al. (72) qui n'observent pas de corrélation entre les scores PAQLQ (*Pediatric Asthma Quality*

of Life Questionnaire)(73) et l'échelle de Conners. Goodwin (74) retrouve une association entre l'asthme persistant et le TDAH. Enfin, sur le plan de la pression thérapeutique, Holmberg (75) rapporte qu'un nombre plus élevé de médicaments administrés n'augmentait pas les chances du TDAH.

### 3.4 Autres facteurs

Neuf études ont analysé l'influence des troubles du sommeil dans l'association entre TDAH et atopie, principalement dans le cadre de la dermatite atopique dont six trouvent une majoration par les troubles du sommeil. Romanos et al. (51) suggèrent que les troubles du sommeil puissent être le lien entre les deux pathologies quand ils rapportent une forte association entre la dermatite atopique et le TDAH chez les enfants présentant des troubles du sommeil mais pas chez les enfants sans troubles du sommeil associé. Cependant, 3 études (46,61,76) ne rapportent aucun effet médiateur des troubles du sommeil sur l'association TDAH-dermatite atopique.

Cinq études ont cherché à étudier si cette association était liée à l'hérédité. Deux études Biederman (77) et Hammerness (78) ont trouvé que le TDAH et l'asthme étaient de transmission indépendante, tandis que les études sur des jumeaux conduites par Holmberg (75) et Mogensen (79) suggèrent une forte influence de la génétique sur l'association entre le TDAH et l'asthme.

L'influence du statut économique sur cette association a donné également lieu à des résultats différents entre les études avec notamment Hammer-Helmich (80) qui observe que la plupart des associations entre les maladies atopiques et le TDAH évalué par l'échelle du SDQ étaient indépendantes du statut économique parental. Le sexe masculin, l'urbanité et l'âge (39,55,81) ont été retrouvés comme facteurs favorisant de l'association entre pathologies atopiques et le TDAH. Shyu et al (39) rapportent qu'au sein d'une population atopique, les enfants de 6 à 11 ans, de sexe masculin ou vivant en ville avait plus de risque de développer un TDAH avec des Odds ratio respectif à 2.11 (IC 95% : 1.85-2.3) , 3.76 (IC 95% : 3.26-4.32), et 1.58 (IC 95% : 1.37-1.82).

L'effet d'autres troubles neurodéveloppementaux tel que l'autisme sur cette association a également été étudié avec notamment Lin et al (54) et Chen et al. (55) retrouvant un renforcement de cette association avec l'autisme avec respectivement un Odds ratio à 2,26 (IC 95% : 1,83-2,79) et Hazard ratio à 4,14 (IC95% :2.55–6.40).

D'autres études ont étudié l'influence de la précocité de la dermatite atopique sur son association avec le TDAH. Une nouvelle fois, des résultats contradictoires sont présentés : deux études appuyant cette hypothèse (53,82) et une autre non (46). Deux études (83,84) ont analysé l'influence de la période néonatale sur l'association entre les deux pathologies dont Grizenko (83) qui identifie le stress maternel durant la grossesse et la prématurité comme facteur de prédisposition à l'asthme dans une population d'enfant avec TDAH. Le stress a également été étudié, Lee et al. (56) rapportent que le stress parental, évalué par la PSI-SF (*Parenting Stress Index-Short Form*) (85) étaient associées aux problèmes d'attention chez les enfants atteints de rhinite allergique. Buske-Kirschbaum et al. (86), ont par ailleurs observé une diminution de la concentration du cortisol salivaire en réponse à un stress aigu dans le groupe TDAH et dermatite atopique comorbide, par rapport au groupe témoin, apportant un argument en faveur de la possible implication de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la physiopathologie de cette association.

### 3.5 Thérapeutiques

Deux études thérapeutiques Melamed (87) et Yang (88) ont étudié l'implication du traitement de la rhinite allergique dans la symptomatologie du TDAH. Dans leur étude sur 38 enfants avec TDAH et rhinite allergique, Melamed et al. (87) observent une amélioration de la symptomatologie des deux pathologies notamment le *Total Symptom Severity Complex* (TSSC) calculé à partir des Daily

Diary Scores Without Nasal Congestion, sur les scores du RQLQ (89) et sur les scores T<sup>2</sup> du TDAH après la mise en place d'un traitement par cétérizine et méthylphénidate. Ils notent également qu'une prise isolée de méthylphénidate mais pas de cétérizine améliorait les scores TSSC et RQLQ. Yang et al. (2016) retrouvent eux aussi une amélioration significative sur la plupart des scores de TDAH un mois après la mise en place d'antihistaminiques oraux, de stéroïdes topiques et/ou de mesures environnementales seules.

Concernant la dermatite atopique, Schmitt et al. (61) observent que l'utilisation antérieure d'antihistaminique était significativement associée à une augmentation des symptômes du TDAH mais uniquement dans la population atteinte de dermatite atopique : OR=1,88 (IC95% = [1,04 ; 3,39]).

Trois études transversales (Holmberg (75) Mogensen (79), Saricoban (38)), deux études de cohorte (Huang (90), De Vries (91)) et une étude thérapeutique (Benders (92)) ont étudié le lien entre les traitements de l'asthme et la symptomatologie du TDAH. Concernant les anti-leucotriène, l'étude de Huang et al. (90) portant sur 17 733 asthmatiques traités par montelukast et 35 912 non traités ne retrouve pas de différence significative sur la survenue du TDAH et cela même si traitement est prolongé. Saricoban et al. pour sa part rapportent que la durée du traitement par anti-leucotriène (AL) et corticostéroïde inhalé (CSI) combiné était corrélée de manière positive aux scores d'hyperactivité, d'inattention et au score total de TDAH. Cette corrélation était également présente avec la durée d'utilisation isolée des AL mais non avec celle de CSI. De même Holmberg et al. (75) n'identifient pas de modification dans l'association entre le TDAH et l'asthme avec la prise de CSI.

Deux études transverses Wenderlich et al. (93) et McQuaid et al. (94) étudient la gestion de l'asthme chez les patients souffrant de TDAH. Wenderlich et al. retrouvent une moins bonne autogestion chez les patients asthmatiques avec TDAH par rapport aux patients seulement asthmatiques avec un score de responsabilité moyen (95) de 14,2 contre 15,1 respectivement. Ils notent également des hospitalisations plus fréquentes et une utilisation de soins primaires majorée chez les patients asthmatiques avec TDAH malgré une symptomatologie identique entre les deux populations. McQuaid et al. retrouvent une gestion de l'asthme modérément altérée par les symptômes du TDAH avec notamment une moins bonne connaissance de l'asthme, une diminution de l'observance des médicaments et une diminution des réponses de la famille et de l'enfant aux symptômes.

## 4 DISCUSSION

### 4.1 Principales constatations :

Nous avons identifié 85 études portant sur l'association TDAH et manifestations atopiques : 51 sur l'asthme, 41 sur la dermatite atopique, 29 sur la rhinite allergique et 5 sur la conjonctivite allergique. Dix études cas-témoin ont été incluses dans notre méta-analyse. Celle-ci a retrouvé une association significative entre le TDAH et les quatre pathologies atopiques étudiées. Ainsi, les enfants avec TDAH présentaient par rapport aux enfants sans TDAH un risque accru de 37% d'avoir un asthme, de 45% d'avoir une dermatite atopique, de 65% d'avoir une rhinite allergique et de 64% d'avoir une conjonctivite allergique.

L'association entre maladie atopique et TDAH a déjà fait l'objet de plusieurs revues systématiques dont quatre ont été incluses au sein de notre revue systématique. Kass et al. (41), Miyazaki et al (40), Schans et al. (42) ont également retrouvé une association significative entre le TDAH et l'asthme.

---

<sup>2</sup> Le score T est une transformation du score similaire au score z, mais dont la moyenne est de 50 et l'écart-type de 10. Un score T > 65 est généralement considéré comme problématique voire pathologique.

Une association entre dermatite atopique et TDAH avait été également constaté au sein des méta-analyse de Schans et al. (42), Miyazaki et al. (40) et Xie et al (49). De même, Schans et al. (42), Miyazaki et al (40) notaient une association significative entre rhinite allergique et TDAH mais avec une hétérogénéité substantielle. Cortese et al. (96) vont dans le même sens concernant l'asthme mais sur une population comportant aussi des adultes. De même, sur la population adulte, Schmitt et al. (97) ou Nygaard et al. (98) concluent sur une association spécifique entre dermatite atopique et TDAH sans association avec d'autre pathologie atopique. Schmitt et al. (97) notent toutefois une association significative entre TDAH et asthme mais la justifie par le fait l'asthme est comorbide de la dermatite atopique. De même que pour nos méta-analyses, une hétérogénéité significative est souvent constatée au sein de ces association (40,41,96). Celle-ci était expliquée par les populations différentes et les diverses méthodes diagnostic des pathologies étudiées mais aussi par le fait qu'elles ont incluse des études de conception différente.

Sur le plan de l'influence des traitements des maladies atopique sur le TDAH, les études (87,88) que nous avons incluses observent que les traitements de la rhinite allergique ont une répercussion positive sur la symptomatologie du TDAH, suggérant qu'un traitement adapté de la rhinite allergique a également une influence positive sur la symptomatologie du TDAH et inversement (87). Par contraste, Schmitt et al. (61) constatent que l'utilisation antérieure et précoce d'antihistaminique était significativement associée à une augmentation des symptômes du TDAH chez des patients souffrant de dermatite atopique. Quant aux corticoïdes inhalées, les études incluses (38,75) ne retrouvent pas de majoration des symptômes du TDAH en lien avec leur utilisation seule même prolongée. Dans une étude publiée en 2004, Hederos et al. (99) ont observé seulement des symptômes d'hyperactivité à des doses élevée de corticoïdes inhalées, 4 x 200 µg d'équivalent budésonide, ceux-ci s'amendant avec la reprise d'un traitement à dose modéré. L'utilisation anti-leucotriènes engendrent cependant des résultats contrastés, Huang et al. (90) ne constatant pas de majoration des symptômes du TDAH contrairement à Saricoban et al. (38). Par ailleurs, la recherche de TDAH au sein de population asthmatique semble particulièrement importante, celui-ci pouvant impacter la gestion de l'asthme par l'enfant et leur famille (Wenderlich et al. (93) et McQuaid et al. (94) ).

#### **4.2 Mécanismes potentiels associations entre atopie et TDAH :**

Plusieurs mécanismes potentiels pourraient expliquer cette association. Une des hypothèses couramment avancées est de nature neuro-immunologique. En effet, l'atopie est associée à une augmentation de l'activité des cellules T Helper 2 (TH2), à la sécrétion de cytokines tel que IL4, IL5, IL13, à des niveaux élevés d'immunoglobuline E (IgE) et à une augmentation de l'activité éosinophile (100). Des études suggèrent que ces cytokines inflammatoires liées à l'atopie peuvent passer la barrière hémato-méningé (101). Celles-ci pourraient dès lors interférer avec le développement de régions cérébrales telles que le cortex préfrontal, le système dopaminergique et le corps strié (102), impliquées dans la physiopathologie du TDAH . Par ailleurs, Rosenkranz et al. (103) ont démontré une augmentation de l'activité du cortex préfrontal lors d'épisode allergique par IRM. Une étude menée en 2010, Oades et al. (104) a retrouvé une association entre le niveau de cytokines pro-inflammatoires telle qu'IL 13 et les symptômes du TDAH évalués par l'échelle de Connors, ce qui conforte également cette théorie neuro-immunologique.

Un des autres facteurs pouvant être impliqué dans cette association seraient les troubles du sommeil. Ceux-ci sont fréquemment présents chez les enfants atteints de dermatite atopique, notamment en lien avec le prurit (105). Or les troubles du sommeil dans la petite enfance peuvent

avoir un impact ultérieur avec une majoration des troubles attentionnels, anxieux ou dépressif (106). Par ailleurs, six études incluses dans notre revue ont retrouvé une majoration de l'association entre dermatite atopique et TDAH en lien avec les troubles du sommeil. De même, les pathologies atopiques favorisant des niveaux de stress important (107,108), celui-ci pourrait favoriser l'apparition du TDAH en interférant avec le développement et la maturation des structures cérébrales, telles que le cortex préfrontal, ou l'axe hypothalamo-hypophysaire, structures potentiellement impliquées dans le TDAH (102).

Un lien génétique entre ces deux spectres nosologiques a également fait l'objet d'études. Deux études menées sur des jumeaux (75,79) confortent cette hypothèse avec notamment Mogensen et al. (79) qui retrouvent que 68% de la corrélation phénotypique entre l'asthme et l'hyperactivité-impulsivité était due à des influences génétiques. Une étude menée en 2019, Chang et al.(109) sur la fratrie de patient avec TDAH, retrouve également un risque accru de développer des pathologies atopiques. Dans le cadre de cette hypothèse génétique, des études récentes ont identifié un polymorphisme génique du récepteur de la dopamine D5 (DRD5) comme lien potentiel. Celui-ci reconnu comme des facteurs de risque du TDAH (110) est à la fois répandu dans le système nerveux central et dans les leucocytes du sang périphérique, jouant un rôle potentiel dans l'inflammation allergique (111,112).

Des facteurs prénataux pourraient être impliqués dans cette association. Grizenko et al. (83), étude incluse dans notre revue, retrouve qu'un stress modéré ou sévère pendant la grossesse multiplie par trois le risque d'avoir un asthme dans une population TDAH par rapport à ceux exposés à un stress plus léger. Cette hypothèse est également abordée par Buske-Kirschbaum et al. (102), le stress prénatal pouvant favoriser à la fois des symptômes de TDAH (113) et l'atopie ultérieure chez l'enfant (114). Thürmann et al. (115), étude publiée en 2019, rapporte quant à elle, qu'un taux élevé d'IL 13 en fin de grossesse chez la mère augmentait le risque pour l'enfant de présenter des difficultés de comportement, en particulier des comportements hyperactif et inattentif à l'âge de huit ans : OR (IC à 95%) = 2,47 (1,51-4,02). Une autre étude, Liu et al. (116) observe un risque accru de TDAH chez les enfants de mères asthmatiques durant leur grossesse et ceux d'autant plus qu'elles souffraient d'exacerbation.

Enfin concernant, l'impact de la sévérité sur des maladies atopiques sur la symptomatologie du TDAH, la plupart des études incluses retrouvent un renforcement des associations avec le nombre de manifestations atopiques associées. Des résultats plus contrastés, sur l'impact individuel de la sévérité de la rhinite allergique, de la dermatite atopique ou de l'asthme sont néanmoins observés, pouvant être expliqués par la grande diversité des mesures mais aussi des échelles utilisées pour évaluer cette sévérité.

### **4.3 Limitations :**

Les études incluses ont plusieurs limitations significatives. La première étant la fragilité des critères pour les diagnostics. Peu d'études ont établi le diagnostic de pathologie atopique par des méthodes appropriées et validées avec notamment plus d'un tiers des études incluses s'étant appuyé sur des rapports parentaux sans examen médical ultérieur. On peut également se poser la question de la fiabilité des diagnostics portés via les bases de données d'assurance maladie. Une étude menée en 2018 sur la NHIRD, l'assurance maladie taiwanaise, confirmait l'intérêt de cette base de donnée du fait de l'importance de sa population, du caractère généralisable et de la puissance des données extraites avec notamment une valeur prédictive positive de 70% pour les différents diagnostics (117). Toutefois, les auteurs notaient que cette valeur prédictive positive était établie sur des études de faible échantillonnage, nuanciant la validité des diagnostics de cette base donnée. Le diagnostic de

TDAH dans les études incluses a été porté via l'utilisation de divers questionnaires validés sur les problèmes comportementaux et émotionnels. Bien que ces échelles soient utiles pour documenter les symptômes du TDAH et notamment évaluer la réponse au traitement, celles-ci nécessitent une confirmation clinique pour établir le diagnostic, ce qui a été rarement fait. De plus, la grande variabilité des critères diagnostic et de quantification des pathologies atopique et du TDAH peut constituer un risque de biais de classification et a contribué à l'hétérogénéité importante retrouvée dans le cadre de nos méta-analyses. Les tranches d'âge des populations étudiées n'étaient pas toujours adéquates aux pathologies étudiées notamment pour le TDAH, celui-ci étant diagnostiqué généralement à partir de l'âge de 6 ans. Une autre limitation importante est liée à la conception des études étant pour la plupart des études observationnelles, transversales, non randomisées. Leur caractère observationnel, leur risque de biais important et l'incohérence de l'effet lié à l'hétérogénéité ont par ailleurs contribué à dégrader la qualité de preuve de nos méta-analyse par la méthode GRADE, toutes cotées comme très faible. Enfin, la plupart des études incluses ne tenaient pas compte des autres antécédents notamment psychiatriques ou des thérapeutiques mise en place au sein des populations étudiée, qui sont tous deux des facteurs confondants potentiels.

#### 4.4 Recommandations pour de futures études :

A l'issue de ce travail, nous pouvons émettre plusieurs recommandations :

- Les critères TDAH selon DSM-IV, DSM-V, CIM-10 ou CIM-11 car ils ont peu évolué depuis des décennies qui doivent être vérifiés par un médecin lors d'un examen clinique.
- La sévérité du TDAH sur le nombre de symptômes présents, sur des échelles symptomatiques (ADHD-RS, Conners, CBCL) ou sur des échelles de qualité de vie (il en existe des spécifiques au TDAH).
- Les critères de diagnostic pour les différentes manifestations atopiques qui doivent être vérifiés par un médecin lors d'un examen clinique.
- La sévérité des différentes manifestations atopiques mesurée sur des instruments spécifiques et validés.
- La prise en compte les comorbidités du TDAH : autres troubles du Neuro-Développement (comme le Trouble du Spectre de l'Autisme), mais aussi les diagnostics comme les troubles anxieux, les troubles dépressifs, les troubles du sommeil (il y en a plusieurs et ils sont très fréquemment associés au TDAH). Là encore, les diagnostics doivent être vérifiés par un médecin lors d'un examen clinique.
- La sélection minutieuse des sujets, notamment ratio M : F et tranches d'âge
- Réaliser des études cas-témoins ou de cohorte randomisées
- Documenter les facteurs possiblement confondants, comme les traitements (DCI, posologie, durée des traitements, associations médicamenteuses) y compris dans leur chronologie

## 5 CONCLUSION

Cette revue systématique de la littérature avec méta-analyse a permis de confirmer une association significative entre le TDAH et la maladie atopique qui recouvre l'asthme, la dermatite atopique, la rhinite allergique et la conjonctivite allergique, en dépit d'une hétérogénéité substantielle entre les études. Malgré le nombre important d'études explorant les potentiels mécanismes de cette association, celle-ci n'est qu'imparfaitement comprise et nécessite des investigations supplémentaires. La recherche d'une maladie atopique chez les enfants avec TDAH et inversement doivent être systématiques pour faciliter les diagnostics et les prises en charges les plus précoces possibles et adaptées, l'ensemble dans une approche de médecine personnalisée. Dans ce

contexte, l'étude d'un lien entre atopie et d'autre trouble du neurodéveloppement tel que l'autisme pourrait également être intéressante.

### Conflit intérêt/financement

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer pour la présente étude.

## 6 REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Washington,DC: American Psychiatric Press; 2013.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Classification Internationale des Maladies - 11ème édition 2018 [Accessible à l'adresse: <https://icd.who.int/en>].
3. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med.* févr 2006;36(2):159-65.
4. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry.* juin 2007;164(6):942-8.
5. Caci HM, Morin AJS, Tran A. Prevalence and correlates of attention deficit hyperactivity disorder in adults from a French community sample. *J Nerv Ment Dis.* avr 2014;202(4):324-32.
6. Akutagava-Martins GC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Expert Rev Neurother.* févr 2016;16(2):145-56.
7. Caci H. TDAH : Retentissement et handicap tout au long de la vie. In: Bouvard MP, editor. *Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité de l'enfant à l'adulte Approche développementale.* Paris, France: Dunod; 2016.
8. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Silva JM, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychol Med.* févr 2006;36(2):167-79.
9. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Med.* déc 2012;10(1):99.
10. Annesi-Maesano I, Caillaud D, Lavaud F, Moreau D, Le Moullec Y, Taytard A, et al. Exposition aux particules atmosphériques fines et développement des maladies allergiques de l'enfant. Résultats épidémiologiques issus de l'étude des six villes (ISAAC-2 France). *Arch Pédiatrie.* mars 2009;16(3):299-305.
11. Grammatikos AP. The genetic and environmental basis of atopic diseases. *Ann Med.* janv 2008;40(7):482-95.
12. Custovic A, Marinho S, Simpson A. Gene-environment interactions in the development of asthma and atopy. *Expert Rev Respir Med.* juin 2012;6(3):301-8.

13. Chernyshov PV. Gender differences in health-related and family quality of life in young children with atopic dermatitis: Quality of life in young children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* mars 2012;51(3):290-4.
14. Koinis-Mitchell D, Craig T, Esteban CA, Klein RB. Sleep and allergic disease: A summary of the literature and future directions for research. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2012;130(6):1275-81.
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention ,2015, [ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf).
16. Geschwind N, Behan P. Left-handedness: association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. *Proc Natl Acad Sci.* 1 août 1982;79(16):5097-100.
17. Brown TE, McMullen WJ. Attention deficit disorders and sleep/arousal disturbance. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2001;931:271-86.
18. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based Conclusions about the Disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021.
19. C. LEHERON Existe-t-il un lien entre trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et atopie? Résultats de l'évaluation systématique de 102 enfants suivis au CHU de Nice ,2012.
20. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1 mars 1995;8(3):483-91.
21. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA school-age forms and profiles. Burlington,VT: Research Centre for Children, Youth and Families; 2001.
22. Halleröd SLH, Larson T, Ståhlberg O, Carlström E, Gillberg C, Anckarsäter H, et al. The Autism--Tics, AD/HD and other Comorbidities (A-TAC) telephone interview: convergence with the Child Behavior Checklist (CBCL). *Nord J Psychiatry.* 4 mai 2010;64(3):218-24.
23. DuPaul GJ, Anastopoulos AD, Power TJ, Reid R, Ikeda M, McGoey K. Parent ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: factor structure and normative data. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment.* 1998;20(1):83-102.
24. Caci HM, Morin AJ, Tran A. Teacher Ratings of the ADHD-RS IV in a Community Sample: Results From the ChiP-ARD Study. *J Atten Disord.* mai 2016;20(5):434-44.
25. Hall CL, Guo B, Valentine AZ, Groom MJ, Daley D, Sayal K, et al. The Validity of the SNAP-IV in Children Displaying ADHD Symptoms. *Assessment.* sept 2020;27(6):1258-71.
26. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *J Child Psychol Psychiatry.* juill 1997;38(5):581-6.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 26 avr 2008;336(7650):924-6.

28. Wells GA, Shea B, O'Connell Dea. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta analyses. 2008 [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
29. StataCorp (2017) Stata Statistical Software: Release 5.0. Stata Statistical Software: Release 5.0. College Station, Texas: Stata Press.
30. Harris R, Bradburn M, Deeks J, Harbord R, Altman D, Sterne J. metan: fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata Journal*. 2008;8(1):3-28.
31. Hoaglin DC. Practical challenges of  $I^2$  as a measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. sept 2017;8(3):254-254.
32. Garg N, Silverberg JI. Association between childhood allergic disease, psychological comorbidity, and injury requiring medical attention. *Ann Allergy Asthma Immunol*. juin 2014;112(6):525-32.
33. van den Heuvel E, Starreveld JS, de Ru M, Krauwer V, Versteegh FGA. Somatic and psychiatric co-morbidity in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr*. mars 2007;96(3):454-6.
34. Tsai J-D, Chang S-N, Mou C-H, Sung F-C, Lue K-H. Association between atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a population-based case-control study. *Ann Epidemiol*. avr 2013;23(4):185-8.
35. Brawley A, Silverman B, Kearney S, Guanzon D, Owens M, Bennett H, et al. Allergic rhinitis in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Allergy Asthma Immunol*. juin 2004;92(6):663-7.
36. James S, Pezic A, Ponsonby A-L, Lafferty A, Glasgow N, Ciszek K, et al. Obesity and asthma at school entry: Co-morbidities and temporal trends: Obesity and asthma at school entry. *J Paediatr Child Health*. avr 2013;49(4):E273-80.
37. Ballardini N, Kramer MS, Oken E, Henderson AJ, Bogdanovich N, Dahhou M, et al. Associations of atopic dermatitis and asthma with child behaviour: Results from the PROBIT cohort. *Clin Exp Allergy*. sept 2019;49(9):1235-44.
38. Saricoban HE, Ozen A, Harmanci K, Razi C, Zahmacioglu O, Cengizlier MR. Common behavioral problems among children with asthma: Is there a role of asthma treatment? *Ann Allergy Asthma Immunol*. mars 2011;106(3):200-4.
39. Shyu C-S, Lin H-K, Lin C-H, Fu L-S. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with pediatric allergic disorders: A nationwide, population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*. juin 2012;45(3):237-42.
40. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, Swa T, Mlunde LB, Amiya RM, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. déc 2017;17(1):120.
41. Kaas TH, Vinding RK, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. Association between childhood asthma and attention deficit hyperactivity or autism spectrum disorders: A systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. févr 2021;51(2):228-52.

42. Schans J van der, Çiçek R, de Vries TW, Hak E, Hoekstra PJ. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev.* mars 2017;74:139-48.
43. van der Schans J, Pleiter JC, de Vries TW, Schuiling-Veninga CCM, Bos JHJ, Hoekstra PJ, et al. Association between medication prescription for atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Allergy Asthma Immunol.* août 2016;117(2):186-91.
44. Wang L-J, Yu Y-H, Fu M-L, Yeh W-T, Hsu J-L, Yang Y-H, et al. Attention deficit–hyperactivity disorder is associated with allergic symptoms and low levels of hemoglobin and serotonin. *Sci Rep.* déc 2018;8(1):10229.
45. Albatineh E. Allergic Rhinitis and Self- Reported Allergic Diseases in Doctor-Diagnosed Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Paediatric Patients. *Int J Sci Basic Appl Res IJSBAR.* 2 mars 2015;20.
46. Johansson EK, Ballardini N, Kull I, Bergström A, Wahlgren C-F. Association between preschool eczema and medication for attention-deficit/hyperactivity disorder in school age. *Pediatr Allergy Immunol.* févr 2017;28(1):44-50.
47. Catal F, Topal E, Soylu N, Ozel Ozcan O, Celiksoy MH, Babayiğit A, et al. Psychiatric disorders and symptoms severity in preschool children with atopic eczema. *Allergol Immunopathol (Madr).* mars 2016;44(2):120-4.
48. Yang C-F, Yang C-C, Wang I-J. Association between allergic diseases, allergic sensitization and attention-deficit/hyperactivity disorder in children: A large-scale, population-based study. *J Chin Med Assoc.* mars 2018;81(3):277-83.
49. Xie Q-W, Dai X, Tang X, Chan CHY, Chan CLW. Risk of Mental Disorders in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol.* 6 août 2019;10:1773.
50. Poelman T, Comment interpréter un funnel plot ,2014 ,Minerva-pdf\_FR\_13\_2\_25-25.pdf.
51. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *J Epidemiol Community Health.* 1 mars 2010;64(3):269-73.
52. Suwan P, Akaramethathip D, Noipayak P. Association between allergic sensitization and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Asian Pac J Allergy Immunol.* mars 2011;29(1):57-65.
53. Genuneit J, Braig S, Brandt S, Wabitsch M, Florath I, Brenner H, et al. Infant atopic eczema and subsequent attention-deficit/hyperactivity disorder - A prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* févr 2014;25(1):51-6.
54. Lin T-Y, Lin P-Y, Su T-P, Chen Y-S, Hsu J-W, Huang K-L, et al. Autistic spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and allergy: Is there a link? A nationwide study. *Res Autism Spectr Disord.* oct 2014;8(10):1333-8.
55. Chen M-H, Su T-P, Chen Y-S, Hsu J-W, Huang K-L, Chang W-H, et al. Is atopy in early childhood a risk factor for ADHD and ASD? A longitudinal study. *J Psychosom Res.* oct 2014;77(4):316-21.

56. Lee C-Y, Chen M-H, Jeng M-J, Hsu J-W, Tsai S-J, Bai Y-M, et al. Longitudinal association between early atopic dermatitis and subsequent attention-deficit or autistic disorder: A population-based case–control study. *Medicine (Baltimore)*. sept 2016;95(39):e5005.
57. L. Kruse L, Cices A, Fishbein AB, Paller AS. Neurocognitive function in moderate–severe pediatric atopic dermatitis: A case–control study. *Pediatr Dermatol*. janv 2019;36(1):110-4.
58. Chang HY, Seo J-H, Kim HY, Kwon J-W, Kim B-J, Kim HB, et al. Allergic Diseases in Preschoolers Are Associated With Psychological and Behavioural Problems. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(5):315.
59. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol*. oct 2007;157(4):645-8.
60. Philip Moons, Leuven Itch Scale 1.0 Manual, 2015 [https://www.fondationeczema.org/sites/default/files/leuven\\_itch\\_scale\\_manual\\_feb\\_2015\\_version\\_1-0.pdf](https://www.fondationeczema.org/sites/default/files/leuven_itch_scale_manual_feb_2015_version_1-0.pdf).
61. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Tesch F, Trikojat K, Stephan V, Abraham S, et al. Increased attention-deficit/hyperactivity symptoms in atopic dermatitis are associated with history of antihistamine use. *Allergy*. mars 2018;73(3):615-26.
62. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure: Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol [Internet]*. 1 déc 2004 [cité 5 sept 2021];140(12). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.140.12.1513>
63. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 6 sept 2010;132(6):942-9.
64. Schmitt J, Apfelbacher C, Chen C-M, Romanos M, Sausenthaler S, Koletzko S, et al. Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: Results from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *J Allergy Clin Immunol*. févr 2010;125(2):404-10.
65. Kuniyoshi Y, Kikuya M, Miyashita M, Yamanaka C, Ishikuro M, Obara T, et al. Severity of eczema and mental health problems in Japanese schoolchildren: The ToMMo Child Health Study. *Allergol Int*. oct 2018;67(4):481-6.
66. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2013;131(2):428-33.
67. Chen K, Zheng X, Li Z, Xiang H, Chen B, Zhang H. Risk factors analysis of attention deficit/hyperactivity disorder and allergic rhinitis in children: a cross-sectional study. *Ital J Pediatr*. déc 2019;45(1):99.
68. Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis☆☆★★★. *J Allergy Clin Immunol*. févr 1998;101(2):163-70.

69. Demoly P, Allaert F-A, Lecasble M, Bousquet J, PRAGMA. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy*. juill 2003;58(7):672-5.
70. Vila G, Nollet-Clemencon C, de Blic J, Mouren-Simeoni M-C, Scheinmann P. Asthma severity and psychopathology in a tertiary care department for children and adolescent. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 12 oct 1998;7(3):137-44.
71. Blackman JA, Gurka MJ. Developmental and Behavioral Comorbidities of Asthma in Children. *J Dev Behav Pediatr*. avr 2007;28(2):92-9.
72. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O. Attention deficit and hyperactivity symptoms in children with asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. sept 2008;45(7):545-7.
73. Everhart RS, Fiese BH. Development and Initial Validation of a Pictorial Quality of Life Measure for Young Children with Asthma. *J Pediatr Psychol*. 1 oct 2009;34(9):966-76.
74. Goodwin RD, Robinson M, Sly PD, McKeague IW, Susser ES, Zubrick SR, et al. Severity and persistence of asthma and mental health: a birth cohort study. *Psychol Med*. juin 2013;43(6):1313-22.
75. Holmberg K, Lundholm C, Anckarsäter H, Larsson H, Almqvist C. Impact of asthma medication and familial factors on the association between childhood asthma and attention-deficit/hyperactivity disorder: a combined twin- and register-based study: *Epidemiology of Allergic Disease*. *Clin Exp Allergy*. mai 2015;45(5):964-73.
76. Schmitt J, Chen C-M, Apfelbacher C, Romanos M, Lehmann I, Herbarth O, et al. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISApplus: Infant eczema, sleep problems & mental health at age 10. *Allergy*. mars 2011;66(3):404-11.
77. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Guite J, Warburton R. Associations between Childhood Asthma and ADHD: Issues of Psychiatric Comorbidity and Familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juill 1994;33(6):842-8.
78. Hammerness P, Monuteaux MC, Faraone SV, Gallo L, Murphy H, Biederman J. Reexamining the Familial Association Between Asthma and ADHD in Girls. *J Atten Disord*. févr 2005;8(3):136-43.
79. Mogensen N, Larsson H, Lundholm C, Almqvist C. Association between childhood asthma and ADHD symptoms in adolescence - a prospective population-based twin study: Association between childhood asthma and ADHD symptoms in adolescence. *Allergy*. sept 2011;66(9):1224-30.
80. Hammer-Helmich L, Linneberg A, Obel C, Thomsen SF, Tang Møllehave L, Glümer C. Mental health associations with eczema, asthma and hay fever in children: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. oct 2016;6(10):e012637.
81. Tsai M-C, Lin H-K, Lin C-H, Fu L-S. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder in pediatric allergic rhinitis: A nationwide population-based study. *Allergy Asthma Proc*. 1 nov 2011;32(6):41-6.

82. Liao T-C, Lien Y-T, Wang S, Huang S-L, Chen C-Y. Comorbidity of Atopic Disorders with Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr.* avr 2016;171:248-55.
83. Grizenko N, Osmanlliu E, Fortier M-È, Joober R. Increased Risk of Asthma in Children with ADHD: Role of Prematurity and Maternal Stress during Pregnancy. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry J Acad Can Psychiatr Infant Adolesc.* 2015;24(2):109-15.
84. Litt JS, Minich N, Taylor HG, Tiemeier H. The Inter-Relationships of Extremely Low Birth Weight, Asthma, and Behavior: A Study of Common Cause, Mediation, and Moderation. *Acad Pediatr.* sept 2020;20(7):975-82.
85. Abidin RRO. *Parenting Stress Index: Professional Manual, 3rd Edition.* FL: Psychological Assessment Resources; 1995.
86. Buske-Kirschbaum A, Trikojat K, Tesch F, Schmitt J, Roessner V, Luksch H, et al. Altered hypothalamus-pituitary-adrenal axis function: A relevant factor in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder? *Psychoneuroendocrinology.* juill 2019;105:178-86.
87. Melamed I, Heffron M. Attention Deficit Disorder and Allergic Rhinitis: Are They Related? *J Immunol Res.* 2016;2016:1-6.
88. Yang M-T, Chen C-C, Lee W-T, Liang J-S, Fu W-M, Yang Y-H. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-related Symptoms Improved with Allergic Rhinitis Treatment in Children. *Am J Rhinol Allergy.* mai 2016;30(3):209-14.
89. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Immunol Allergy.* janv 1991;21(1):77-83.
90. Huang P-Y, Yang Y-H, Huang Y-H, Kuo H-C, Wang L-J, Chien S-J, et al. Montelukast does not increase the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric asthma patients: A nationwide population-based matched cohort study. *J Formos Med Assoc.* juin 2021;120(6):1369-76.
91. de Vries T, van Roon E, Duiverman E. Inhaled corticosteroids do not affect behaviour. *Acta Paediatr.* juin 2008;97(6):786-9.
92. Bender BG, Lerner JA, Ikle D, Comer C, Szeffler S. Psychological change associated with theophylline treatment of asthmatic children: A 6-month study. *Pediatr Pulmonol.* 1991;11(3):233-42.
93. Wenderlich AM, Baldwin CD, Fagnano M, Jones M, Halterman J. Responsibility for Asthma Management Among Adolescents With and Without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Adolesc Health.* déc 2019;65(6):812-4.
94. McQuaid EL, Weiss-Laxer N, Kopel SJ, Koinis Mitchell D, Nassau JH, Wamboldt MZ, et al. Pediatric asthma and problems in attention, concentration, and impulsivity: Disruption of the family management system. *Fam Syst Health.* mars 2008;26(1):16-29.
95. Wade SL, Islam S, Holden G, Kruszon-Moran D, Mitchell H. Division of Responsibility for Asthma Management Tasks Between Caregivers and Children in the Inner City: *J Dev Behav Pediatr.* avr 1999;20(2):93-8.

96. Cortese S, Sun S, Zhang J, Sharma E, Chang Z, Kuja-Halkola R, et al. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry*. sept 2018;5(9):717-26.
97. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review: Comorbidity of atopy and ADHD - systematic review. *Allergy*. déc 2010;65(12):1506-24.
98. Nygaard U, Riis J, Deleuran M, Vestergaard C. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Atopic Dermatitis: An Appraisal of the Current Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 29 nov 2016;29.
99. Hederos C-A. Neuropsychologic changes and inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. août 2004;114(2):451-2.
100. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2001;107(4):567-74.
101. Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh*. nov 2009;6(11):18-22.
102. Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*. janv 2013;38(1):12-23.
103. Rosenkranz MA, Busse WW, Johnstone T, Swenson CA, Crisafi GM, Jackson MM, et al. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 13 sept 2005;102(37):13319-24.
104. Oades RD, Myint A-M, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct*. 2010;6(1):32.
105. Silverberg JI. Selected comorbidities of atopic dermatitis: Atopy, neuropsychiatric, and musculoskeletal disorders. *Clin Dermatol*. juill 2017;35(4):360-6.
106. Gregory AM, Van der Ende J, Willis TA, Verhulst FC. Parent-reported sleep problems during development and self-reported anxiety/depression, attention problems, and aggressive behavior later in life. *Arch Pediatr Adolesc Med*. avr 2008;162(4):330-5.
107. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol*. juin 2005;22(3):192-9.
108. Peters TE, Fritz GK. Psychological considerations of the child with asthma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. avr 2010;19(2):319-33, ix.
109. Chang T-H, Tai Y-H, Dai Y-X, Chang Y-T, Chen T-J, Chen M-H. Risk of Atopic Diseases among Siblings of Patients with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(1):37-43.

110. Wu J, Xiao H, Sun H, Zou L, Zhu L-Q. Role of Dopamine Receptors in ADHD: A Systematic Meta-analysis. *Mol Neurobiol.* juin 2012;45(3):605-20.
111. Ostadali MR, Ahangari G, Eslami MB, Razavi A, Zarrindast MR, Ahmadkhaniha HR, et al. The Detection of Dopamine Gene Receptors (DRD1-DRD5) Expression on Human Peripheral Blood Lymphocytes by Real Time PCR. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* déc 2004;3(4):169-74.
112. Nakagome K, Imamura M, Okada H, Kawahata K, Inoue T, Hashimoto K, et al. Dopamine D1-like receptor antagonist attenuates Th17-mediated immune response and ovalbumin antigen-induced neutrophilic airway inflammation. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 mai 2011;186(10):5975-82.
113. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry.* juin 2003;160(6):1028-40.
114. von Hertzen LC. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implications for the development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2002;109(6):923-8.
115. Thürmann L, Herberth G, Rolle-Kampczyk U, Röder S, Borte M, von Bergen M, et al. Elevated Gestational IL-13 During Fetal Development Is Associated With Hyperactivity and Inattention in Eight-Year-Old Children. *Front Immunol.* 23 juill 2019;10:1658.
116. Liu X, Dalsgaard S, Munk-Olsen T, Li J, Wright RJ, Momen NC. Parental asthma occurrence, exacerbations and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Behav Immun.* nov 2019;82:302-8.
117. Lin L, Warren-Gash C, Smeeth L, Chen P-C. Data resource profile: the National Health Insurance Research Database (NHIRD). *Epidemiol Health.* 27 déc 2018;40:e2018062.
118. Akmatov MK, Ermakova T, Bätzing J. Psychiatric and Nonpsychiatric Comorbidities Among Children With ADHD: An Exploratory Analysis of Nationwide Claims Data in Germany. *J Atten Disord.* avr 2021;25(6):874-84.
119. Atefi N, Rohaninasab M, Shooshtari M, Behrangi E, Mehran G, Goodarzi A, et al. The association between attention-deficit/hyperactivity disorder and Atopic dermatitis: A study among iranian children. *Indian J Dermatol.* 2019;64(6):451.
120. Borschuk AP, Rodweller C, Salorio CF. The influence of comorbid asthma on the severity of symptoms in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Asthma.* 2 janv 2018;55(1):66-72.
121. Calam R, Gregg L, Goodman R. Psychological Adjustment and Asthma in Children and Adolescents: The UK Nationwide Mental Health Survey: Psychosomatic Medicine. *Psychosomatic Medicine.* janv 2005;67(1):105-10.
122. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Winwood P, Lushington K. Eczema, sleep, and behavior in children. *J Clin Sleep Med.* 15 déc 2010;6(6):581-8.

123. Chen M-H, Su T-P, Chen Y-S, Hsu J-W, Huang K-L, Chang W-H, et al. Asthma and attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide population-based prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatr.* nov 2013;54(11):1208-14.
124. Chen M-H, Su T-P, Chen Y-S, Hsu J-W, Huang K-L, Chang W-H, et al. Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD: A Nationwide Population-Based Study. *J Atten Disord.* févr 2017;21(3):219-27.
125. Chou P-H, Lin C-C, Lin C-H, Loh E-W, Chan C-H, Lan T-H. Prevalence of allergic rhinitis in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* mai 2013;22(5):301-7.
126. Cuffe SP, Moore CG, McKeown R. ADHD and Health Services Utilization in the National Health Interview Survey. *J Atten Disord.* janv 2009;12(4):330-40.
127. Cutuli JJ, Herbers JE, Rinaldi M, Masten AS, Oberg CN. Asthma and Behavior in Homeless 4- to 7-Year-Olds. *PEDIATRICS.* 1 janv 2010;125(1):145-51.
128. Feng B, Jin H, Xiang H, Li B, Zheng X, Chen R, et al. Association of Pediatric Allergic Rhinitis with the Ratings of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Am J RhinolAllergy.* mai 2017;31(3):161-7.
129. Guo MM-H, Wang L-J, Hsu T-Y, Yang KD, Kuo H-C. Peanut Sensitivity and Allergic Rhinitis in Young Children are Associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms in Adolescence. *NDT.* mai 2020;Volume 16:1349-57.
130. Hak E, de Vries TW, Hoekstra PJ, Jick SS. Association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with atopic diseases and skin infections? A matched case-control study using the General Practice Research Database. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* août 2013;111(2):102-106.e2.
131. Hysing M, Elgen I, Gillberg C, Lundervold AJ. Emotional and behavioural problems in subgroups of children with chronic illness: results from a large-scale population study. *Child: Care, Health and Development.* juill 2009;35(4):527-33.
132. Jackson-Cowan L, Cole EF, Silverberg JI, Lawley LP. Childhood atopic dermatitis is associated with cognitive dysfunction. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* juin 2021;126(6):661-5.
133. Jameson ND, Sheppard BK, Lateef TM, Vande Voort JL, He J-P, Merikangas KR. Medical Comorbidity of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in US Adolescents. *J Child Neurol.* oct 2016;31(11):1282-9.
134. Kline-Simon AH, Weisner C, Sterling S. Point Prevalence of Co-Occurring Behavioral Health Conditions and Associated Chronic Disease Burden Among Adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* mai 2016;55(5):408-14.
135. Kuo H-C, Chang L-S, Tsai Z-Y, Wang L-J. Allergic diseases do not impair the cognitive development of children but do damage the mental health of their caregivers. *Sci Rep.* déc 2020;10(1):13854.
136. Kwon HJ, Lee MY, Ha M, Yoo SJ, Paik KC, Lim J-H, et al. The associations between ADHD and asthma in Korean children. *BMC Psychiatry.* déc 2014;14(1):70.
137. Lee YS, Kim SH, You JH, Baek HT, Na C, Kim BN, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Like Behavioral Problems and Parenting Stress in Pediatric Allergic Rhinitis. *Psychiatry Investig.* 2014;11(3):266.
138. Leibson CL. Use and Costs of Medical Care for Children and Adolescents With and Without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA.* 3 janv 2001;285(1):60.
139. Lin Y-T, Chen Y-C, Gau SS-F, Yeh T-H, Fan H-Y, Hwang Y-Y, et al. Associations between allergic diseases and attention deficit hyperactivity/oppositional defiant disorders in children. *Pediatr Res.* oct 2016;80(4):480-5.

140. Meyers J, Classi P, Wietecha L, Candrilli S. Economic burden and comorbidities of attention-deficit/hyperactivity disorder among pediatric patients hospitalized in the United States. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. déc 2010;4(1):31.
141. Ross MK, Romero T, Sim MS, Szilagyi PG. Obese- and allergic-related asthma phenotypes among children across the United States. *Journal of Asthma*. 4 mai 2019;56(5):512-21.
142. Roth N, Beyreiss J, Schlenzka K, Beyer H. Coincidence of attention deficit disorder and atopic disorders in children: Empirical findings and hypothetical background. *J Abnorm Child Psychol*. févr 1991;19(1):1-13.
143. Schmitt J. Atopic Eczema and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population-Based Sample of Children and Adolescents. *JAMA*. 18 févr 2009;301(7):724.
144. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Stanley F, Bower C. Children diagnosed with attention deficit disorder and their hospitalisations: population data linkage study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. nov 2014;23(11):1043-50.
145. Tajdini M, Effatpanah M, Zaki-Dizaji M, Movahedi M, Parvaneh N, Shariat M, et al. Associations of Behavioral Disorders with Asthma in Iranian Children. *IJAAI [Internet]*. 23 juin 2019 [cité 5 sept 2021]; Disponible sur: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/IJAAI/article/view/1127>
146. van der Schans J, Cao Q, Bos EH, Rours GIJG, Hoekstra PJ, Hak E, et al. The temporal order of fluctuations in atopic disease symptoms and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: a time-series study in ADHD patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. févr 2020;29(2):137-44.
147. Xie L, Gelfand A, Delclos GL, Atem FD, Kohl HW, Messiah SE. Estimated Prevalence of Asthma in US Children With Developmental Disabilities. *JAMA Netw Open*. 16 juin 2020;3(6):e207728.
148. Xu Y, Wang J, Zhu W, Li P. Childhood atopic dermatitis as a precursor for developing attention deficit/hyperactivity disorder. *Int J Immunopathol Pharmacol*. janv 2020;34:205873842096290.
149. Zhou H, Chen Z, Zhao W, Liu Y, Cui Y. Evaluation of neuropsychiatric comorbidities and their clinical characteristics in Chinese children with asthma using the MINI kid tool. *BMC Pediatr*. déc 2019;19(1):454.

## 7 ANNEXES :

### 7.1 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) :

L'approche GRADE est un système d'évaluation de la qualité dans des revues systématiques et d'autres synthèses de données probantes, telles que les évaluations des technologies de la santé et les lignes directrices et recommandations de classement dans les soins de santé.

Cinq aspects sont analysés : le risque de biais, l'incohérence de l'effet, le caractère indirect, l'imprécision et le biais de publication. En fonction du risque de chacun, la qualité des preuves est dégradée de 1 à 2 niveaux. Trois facteurs peuvent quant à eux élever la qualité des preuves : l'effet dose, la magnitude de l'effet et l'effet de plausible facteur de confusion. La qualité des preuves est ainsi classée selon quatre niveaux : élevée, modérée, faible ou très faible.

Les études observationnelles sont initialement classées comme de qualité faible puis leur classement est ajusté en fonction des facteurs cités ci-dessus. L'incohérence de l'effet sera liée notamment à l'hétérogénéité des résultats. L'imprécision sera évaluée sur le nombre de patients, le nombre d'événements, la largeur de l'intervalle de confiance et l'*optimal information size*. Les caractères indirects seront établis sur la population, l'intervention et la mesure du résultats.

#### Résumée de l'approche GRADE :

A summary of GRADE's approach to rating quality of evidence

Study design	Initial quality of a body of evidence	Lower if	Higher if	Quality of a body of evidence
Randomized trials	High 	Risk of Bias -1 Serious -2 Very serious Inconsistency -1 Serious -2 Very serious Indirectness -1 Serious -2 Very serious Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely	Large effect +1 Large +2 Very large Dose response +1 Evidence of a gradient All plausible residual confounding +1 Would reduce a demonstrated effect +1 Would suggest a spurious effect if no effect was observed	High (four plus: ⊕⊕⊕⊕)  Moderate (three plus: ⊕⊕⊕○)  Low (two plus: ⊕⊕○○)  Very low (one plus: ⊕○○○)
Observational studies	Low 			

### 7.2 Newcastle-Ottawa scale (NOS) :

Cette échelle a été développée pour évaluer la qualité des études non randomisées incluses dans les méta-analyses et les revues systématiques de la littérature.

Un « système en étoile » a été développé dans lequel une étude est jugée selon trois grandes perspectives : la sélection des groupes d'étude ; la comparabilité des groupes ; et la détermination de l'exposition ou du résultat d'intérêt pour les études cas-témoins ou de cohorte respectivement.

Les études sont ensuite classées selon leur score : qualité méthodologique élevée si score ≥ 7, qualité modérée si score entre 3 et 6 et qualité faible si score <3.

## Grilles d'évaluation des biais selon Newcastle-Ottawa scale

### COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

#### **Selection**

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes \*
  - b) no

#### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment \*
  - b) record linkage \*
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for \*
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
  - c) follow up rate < \_\_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### **Selection**

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation \*
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases \*
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls \*
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) \*
  - b) no description of source

### **Comparability**

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Exposure**

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview where blind to case/control status \*
  - c) interview not blinded to case/control status
  - d) written self report or medical record only
  - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) yes \*
  - b) no
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups \*
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation

## 8 SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## 9 RESUME

### **Le Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) et la maladie atopique sont-ils indépendants ? Revue systématique de la littérature et méta-analyses**

**Contexte :** Le TDAH et la maladie atopique constituent deux enjeux majeurs de santé publique, entre lesquels plusieurs études ont rapporté une association significative. On peut dès lors questionner l'existence d'un éventuel mécanisme physiopathologique commun, probablement complexe, et de ses possibles conséquences.

**Objectifs :** D'abord identifier systématiquement les études méthodologiquement et cliniquement pertinentes sur l'association entre TDAH et maladie atopique clinique dans la population pédiatrique internationale. Ensuite quantifier l'intensité de ce lien afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et ses possibles conséquences sur l'approche diagnostique et thérapeutique.

**Méthode et analyses :** Cette revue a été menée conformément au manuel Cochrane pour les revues systématiques de la littérature. Les références ont été extraites des bases électroniques PubMed et SCOPUS et traitées à l'aide du logiciel de bibliographie EndNote X9. Les études incluses portaient sur l'atopie clinique (dermatite atopique et/ou asthme et/ou rhinite) et le TDAH au sein de la population pédiatrique. Le risque de biais et la qualité des études ont été évalués respectivement par l'échelle de Newcastle-Ottawa et la liste de contrôle GRADE. Plusieurs méta-analyses (modèles des effets aléatoires) ont été réalisées à partir des odds-ratios rapportés. Les facteurs pouvant influencer ce lien éventuel et l'impact des thérapeutiques ont également été recueillis.

**Résultats :** Nous avons sélectionné 85 études lors de travail de revue systématique de la littérature parmi lesquelles seules dix études cas-témoin ont pu être soumises à méta-analyse. La majorité des études présentait un risque de biais modéré selon l'échelle NOS. Les méta-analyses ont montré des associations significatives entre les enfants souffrant de TDAH et l'asthme (OR :1.37 IC :95% :1.20-1.50,  $I^2$  :67.6%), la dermatite atopique (OR à 1.45 IC :95% :1.27-1.67,  $I^2$  :60%), la rhinite allergique (OR :1.62 (1.64-1.88)  $I^2$  :73.8%) et la conjonctivite allergique (1.64 IC :95% :1.57-1.72,  $I^2$  :0%) par rapport au groupe témoin. Toutefois, l'hétérogénéité statistique élevée reflète la variabilité des critères de définition des différentes pathologies.

**Conclusion :** Cette revue systématique de la littérature avec méta-analyses a retrouvé une association significative entre le TDAH et la maladie atopique qui recouvre l'asthme, la dermatite atopique, la rhinite allergique et la conjonctivite allergique. Les recherches d'une maladie atopique chez les enfants avec TDAH et inversement doivent être systématiques pour faciliter les diagnostics et les prises en charges les plus précoces possibles et adaptées, l'ensemble dans une approche de médecine personnalisée.

**Ethique et Diffusion :** Aucune approbation éthique n'est requise pour une revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse. Ce travail sera publié dans une revue à comité de lecture et/ou présenté dans des congrès médicaux.

**Systematic review registration :** PROSPERO-CRD42021216055

**Mots-clés :** TDAH, asthme, rhinite, atopie, dermatite atopique, conjonctivite