



HAL
open science

Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité et Pharmacogénétique : revue de la littérature

Noé Lassis

► **To cite this version:**

Noé Lassis. Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité et Pharmacogénétique : revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03839786

HAL Id: dumas-03839786

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03839786v1>

Submitted on 4 Nov 2022

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.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2022

Thèse n° 3069

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 septembre 2022 par

Noé LASSIS

Né le 21 juillet 1993 à Bordeaux

**Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité et
Pharmacogénétique : revue de la littérature**

Directrice de thèse :

Dr Erica Martins

Membres du jury :

Professeur Manuel BOUVARD, Président

Professeur Hélène VERDOUX, Juge

Docteur Adeline TCHAMGOUE, Juge

Docteur Kellen BRIOT, Juge

Professeur Jean-Arthur MICOULAUD-FRANCHI, Rapporteur

REMERCIEMENTS

AU RAPPORTEUR :

Monsieur le Professeur Jean-Arthur Micoulaud-Franchi

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Service Universitaire de Médecine du Sommeil, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

Je suis très honoré que vous ayez accepté d'être le rapporteur de ma thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À LA DIRECTRICE DE THESE :

Madame le Docteur Erica Martins

Praticien Hospitalier

Responsable du Centre de Référence Déficits de l'Attention et Hyperactivité (CREDAH),
Centre Hospitalier Charles Perrens

Je tiens à vous remercier infiniment d'avoir dirigé cette thèse. Merci pour votre implication, votre disponibilité et votre écoute tout au long de ce travail. J'ai également eu la chance d'avoir pu assister à quelques-unes de vos consultations au sein du CREDAH et de bénéficier de votre grande expérience. Soyez assuré de ma sincère gratitude et de ma profonde considération.

AUX MEMBRES DU JURY :

Madame le Professeur Hélène Verdoux

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Docteur en épidémiologie

Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte (UNIVA), Centre Hospitalier Charles Perrens

C'est pour moi un réel honneur que vous ayez accepté de juger ce travail. Je tiens à vous remercier pour la qualité de vos cours de DES et votre grande implication pour la formation des internes. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Adeline Tchamgoué

Praticien Hospitalier

Responsable de la filière adolescents au sein du Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre Hospitalier Charles Perrens

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. J'ai eu la chance de réaliser un stage au sein de la filière adolescent où j'ai pu être témoin de l'étendu de vos connaissances scientifiques. Veuillez trouver l'expression de ma profonde considération.

Madame le Docteur Kellen Briot

Chef de clinique des Universités

Assistant Hospitalier

Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre Hospitalier Charles Perrens

Je suis ravi que tu aies accepté de faire partie du jury de ma thèse. J'ai pu profiter de tes compétences et de ton sens de la pédagogie dès les conférences d'externat. Ces qualités professionnelles ainsi que ta disponibilité, ton calme et ta gentillesse sont exemplaires pour moi.

AU PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Manuel Bouvard

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Responsable du Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (PUPEA),
Centre Hospitalier Charles Perrens

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. J'ai pu au cours de mon internat, et plus particulièrement au cours des semestres passés au sein de votre pôle, apprécier la richesse de vos connaissances et de vos qualités pédagogiques. Veuillez recevoir ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À MA FAMILLE :

A mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel depuis toujours et en particulier durant ces études de médecine. Je ne serais jamais arrivé jusqu'ici sans votre aide.

A mon frère Odilon, Professeur honoraire de médecine, merci de distiller jour à après jour tes si précieuses recommandations. Voilà peut-être à jamais ton meilleur rôle.

A mes grands-parents.

A toute ma famille.

A Claire. A ma belle-famille.

À MES AMIS :

A Andréa, mon ami de 12 ans. Ce serait d'ailleurs plutôt à toi de me remercier de t'avoir empêché de finir à Saint-Etienne mais soit. Merci pour ta générosité et ton sens de l'humour unique, si important pour mon équilibre personnel (placenta). On va l'ouvrir cette brasserie à Saint-Léger-du-Ventoux. Quoi qu'il en coûte.

A Bap, soit la meilleure personne au monde, soit... Moi j'ai la réponse. Merci pour ta singularité et tous ces voyages inoubliables. Tu es mon enfant préféré, certainement à l'origine de ma passion pour la pédopsychiatrie. Heureux de pouvoir perpétuer notre amitié malgré ton départ dans des contrées inhospitalières. Tu es très jonti.

A Adri et son syndrome de Peter Pan. Même si l'état de la coloc ne ressemblait pas toujours au Pays imaginaire, merci pour ces trois semestres fabuleux. Je te souhaite d'enfin trouver ta voie dans la vie. Hâte de vous rejoindre pendant votre dispo à Bordeaux.

A Matthieu, pour ces deux voyages sans accroc (Jemaa el-Fna éteinte à jamais). Tu es sans conteste celui qui aura le mieux réussi de nous tous. Hâte de te voir faire tu-sais-quoi à des joueurs grâce à mon pass Amazon Prime Ligue 1. Par ailleurs, n'hésite surtout pas à lire la partie 1 de ce manuscrit. Objectif coucher 8h.

A Coralia, mon amie imaginaire. Merci de continuer à écouter année après année mes états d'âme dans des vocaux parfois nébuleux. Peut-être qu'un jour on se croiera (fortuitement) à Bordeaux.

A Jordan, pour ton flegme lors de mes coups d'anthologie au padel. Objectif Roland Garros 2023 (grand minimum avec ta raquette à 1000€). Essaie de sortir de ta zone de confort par contre.

A Vincent, pour ton calme légendaire face à nous autres animaux. Merci d'user ta santé mentale afin d'organiser des événements mémorables.

A Maxime Rifad, l'ami sur qui on peut toujours compter. Merci pour les céréales (la fameuse hospitalité berbère).

A Dédé, le bijou du Pays Basque. Merci pour ta simplicité et ta bonne humeur constante. Si heureux d'avoir pu faire ces 6 mois de stage avec la meilleure psychiatre au monde ! Tu as échappé de peu au jury...

A mes belles rencontres en médecine : Lucas, Misy (et tes lentilles), Cécile, Justine, Rania, Julien, Simon M, Jean, Pierre, Etienne, Chacha, Camille, Phil.

A Maxime Ruperto, Arthur P, Mathilde, Pierre, Kal, Chloé, Tanguy, Pauline, Julian, Capu

A mes co-internes :

A PH, le faux gentil (ou faux méchant, je n'ai pas encore tranché). Heureux d'avoir été présent pour ton « initiation à la pédopsychiatrie ». Merci de me faire rire avec tes ragots inépuisables.

A Emma, pour m'avoir supporté si longtemps (surtout dans le cagibi) et avoir rendu ces journées moins longues. Ces éclats de rires me manquent. Plein de bonheur pour Basile, son papa et toi.

A Marie L, pour ces 6 mois fabuleux en espace zoologique protégé. A la médecine fondée sur « les arbres ».

A la coloc' de Pau, François, Iris, Arthur et Anne-Ga. Aux Mario Kart, aux karaokés, aux olives et aux Eguzki. Que de chemin parcouru en six mois d'internat. Désormais, vous avez appris à dire bonjour.

A Raphael, mais est-ce que l'hôpital sait qu'il te paye pour courir ?

A Zélia pour cette colocation à Bergerac. Tu te rendras compte qu'il y a pire dans la vie que d'être importunée par un étendoir...

A Marie P, Mélanie et Alexis, Vincent, PT, Alessandra, Lisa, Margaux, Yasmine, Florian G, Florentin et tous les autres.

A MES MAITRES DE STAGE :

Au Dr Karine Martin, merci de m'avoir initié à la psychiatrie et à ce « fabuleux » monde hospitalier. Je reste admirateur de votre expérience tant au niveau du savoir médical que des entretiens psychiatriques.

Au Dr Elodie Gallard, je mesure la chance que tu m'as donné de pouvoir t'accompagner en milieu pénitentiaire. Cette expérience m'aura profondément marqué pour la suite de mon parcours.

Au Dr Aly Jouni, merci de m'avoir montré ta vision de la pédopsychiatrie. Merci également pour ton juste positionnement au travers des difficultés que l'on a pu rencontrer. Je garde un très bon souvenir de ces 6 mois passés au sein du service.

Au Dr Jules Fouchault, merci de m'avoir partagé ton savoir et de m'avoir initié à la TCC.

Au Dr Audrey Labarthe, merci pour ta bienveillance et ton esprit. Je resterai marqué par ta capacité naturelle à diriger les équipes et ton assurance dans les entretiens difficiles.

Aux Drs Héloïse Jordy et Marie Groulier, merci pour votre supervision bienveillante tout au long de mon stage.

Au Dr Komivi Azorbly, pour m'avoir initié à la psychiatrie western. Merci pour ta confiance et ton humour, apportant une énergie positive au service.

Au Dr Thierry Della, merci infiniment de m'avoir offert la chance de vous accompagner à la cour d'assises pour ce procès invraisemblable. Votre sens du récit est fantastique.

Au Dr Valentin Delacour, merci pour ta disponibilité et ta tendance naturelle au partage de tes connaissances. Au plaisir de revoir des matches de Ligue des Champions avec toi.

Aux Drs Charles Stecken et Eric Bertandeau, merci pour votre supervision échiquéenne aux urgences psychiatriques.

Au Dr Christine Marchand, pour ton sens clinique et tes solutions simples dans toutes les situations complexes.

Au Dr Marie Lescarret, pour m'avoir intégré à cette merveilleuse équipe du CMP Talence. Ta vision toujours pertinente de la relation de soin me restera tout au long de ma carrière. Cette expérience au CMP était sans aucun doute la plus marquante de mon internat.

Aux Drs David Misdrahi et Magali Hernandez, merci pour votre accueil et votre bonne humeur. La prise en charge des patients au sein de votre unité me restera comme un exemple.

Au Dr Adrien Pizano, merci pour ta supervision au CRA malgré ta charge de travail, ainsi que ta curiosité que tu n'hésites pas à partager. J'ai énormément appris à tes côtés.

Aux Drs Toky Rajerison et Charlotte Levy, merci pour votre accueil et votre simplicité. Les entretiens passés à vos côtés ainsi que les débriefings ont été riches d'enseignements.

Au Dr Anouck Amestoy, même si nous ne nous sommes pas beaucoup croisés lors de mon stage, je vous remercie pour le partage de l'étendu de votre savoir. Je me réjouis de pouvoir retourner au sein de votre service prochainement.

Au Dr Gard, merci pour le partage de ton expérience venant toujours remettre en perspective les problématiques cliniques. Le Centre Expert Bipolaire m'a permis d'énormément progresser.

Au Dr Porta-Bonete, merci pour ta disponibilité pendant mon stage et ton éloquence en toute situation qui me fera toujours rire.

A tout le personnel paramédical que j'ai pu croiser lors de mes stages.

Aux patients et à leurs familles.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
METHODES	15
PARTIE 1 : ÉTAT DES LIEUX DU TDAH	17
1. HISTOIRE ET DIAGNOSTIC	17
2. ÉPIDEMIOLOGIE	21
3. IMPACT	22
4. PRISE EN CHARGE	23
5. PSYCHOPHARMACOLOGIE	24
1.1 <i>Neurobiologie du trouble</i>	24
1.2 <i>Molécules disponibles</i>	26
1.3 <i>Mécanismes d'action des médicaments</i>	27
1.3.1 Méthylphénidate.....	28
1.3.2 Amphétamines	28
1.3.3 Inhibiteurs sélectifs de la noradrénaline	28
1.3.4 Agoniste α_{2A} -adrénergique	29
1.4 <i>Recommandations de prescription</i>	29
1.5 <i>Notions de réponse et de résistance au traitement</i>	29
PARTIE 2 : FACTEURS PREDICTIFS DE LA REPONSE AU TRAITEMENT	32
1. GENERALITES	32
2. EXEMPLES DE BIOMARQUEURS DE LA REPONSE AU TRAITEMENT ETUDIES DANS LE TDAH.....	34
2.1 <i>Biomarqueurs cliniques</i>	34
2.2 <i>Biomarqueurs d'imagerie</i>	36
2.3 <i>Biomarqueurs électroencéphalographiques</i>	37
3. SYNTHÈSE.....	39
PARTIE 3 : APPORTS DE LA PHARMACOGENETIQUE	40
1. PRINCIPES ET OBJECTIFS.....	40
2. INTERETS POTENTIELS DANS LE TDAH	42
3. ÉTUDES PHARMACOGENETIQUES	43
3.1 <i>Notions génétiques</i>	43
3.2 <i>Type d'études</i>	44
3.2.1 Études gène candidat	44
3.2.2 Études GWAS.....	45
4. REVUE DE LA LITTERATURE	46
4.1 <i>Méthylphénidate</i>	47
4.1.1 SLC6A3.....	47
4.1.2 DRD4.....	52
4.1.3 SLC6A2.....	55
4.1.4 ADRA2A	57
4.1.5 COMT.....	59
4.1.6 Autres gènes étudiés dans la réponse au MPH	60
4.2 <i>Atomoxétine</i>	63
4.2.1 Gènes impliqués dans la pharmacodynamie.....	63
4.2.2 Gènes impliqués dans la pharmacocinétique.....	64
4.3 <i>Amphétamines</i>	65
4.4 <i>Agonistes α_{2A}-adrénergique</i>	65
DISCUSSION	66
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	71

ABBREVIATIONS

AAC : Autorisation d'accès compassionnel

ADHD-RS : Attention Deficit Hyperactivity Disorder – Rating Scale

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATX : Atomoxétine

CADDRA : Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance

CCA : Cortex cingulaire antérieur

CGI-I / S : Clinical Global Impression – Improvement / Severity Scale

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10e révision

COMT : Catéchol-O-méthyltransférase

CPFDL : Cortex Préfrontal Dorsolatéral

CPIC : Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

DAT : Dopamine Active Transporter

DPWG : Dutch Pharmacogenetics Working Group

DRD4 : Dopamine Receptor D4

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEG : Electro-encéphalogramme

FDA : Food and Drug Administration

GWAS : Genome Wide Association Studies

ISRN : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Noradrénaline

MPH : Methylphénidate

NAT : Noradrenaline Transporter

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

SLC6A3 Solute Carrier Family 6 Member 3

SNAP-IV : Swanson, Nolan and Pelham Teacher and Parent Rating Scale IV

SNP : Single nucleotide Polymorphism

TDAH : Trouble déficit de l'Attention/Hyperactivité

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TEMP : Tomographie par Émission Monophotonique

VNTR : Variable Number Tandem Repeat

WISC : Wechsler Intelligence Scale for Children

INTRODUCTION

Le Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH) est un trouble du neurodéveloppement fréquent, caractérisé par des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. Le méthylphénidate (MPH) est le traitement le plus souvent prescrit dans le monde dans cette pathologie. S'il est le seul traitement ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, d'autres traitements, stimulants ou non, sont disponibles dans les autres pays. De nombreuses études et méta-analyse indépendantes ont évalué le MPH comme sûr et efficace pour réduire les différents symptômes du trouble (1,2). Cependant, selon les patients, les profils de réponse et de tolérance peuvent considérablement varier. En effet, 30% des patients ne vont pas répondre au traitement et des effets indésirables graves peuvent survenir dans 3% des cas (arythmie, tics, épisode psychotique, idées suicidaires notamment). Des effets secondaires moins graves sont relativement communs et peuvent conduire à une mauvaise observance du traitement : céphalées, insomnie, anorexie, douleurs abdominales par exemple. Actuellement, il n'existe pas de marqueur biologique permettant de prédire la réponse au traitement ou une sensibilité aux effets secondaires (3).

Le TDAH a une héritabilité estimée à 76% et son architecture génétique est considérée comme complexe, avec une vulnérabilité d'origine polygénique. Les principaux gènes candidats, basés sur l'hypothèse catécholaminergique du trouble, sont ceux impliqués dans la neurotransmission dopaminergique et noradrénergique : SLC6A3 (transporteur de la dopamine), DRD4 (récepteur D4 à la dopamine), ADRA2A (récepteur α_{2A} à la noradrénaline), SLC6A2 (transporteur de la noradrénaline) (4). Aussi, ces gènes sont supposément impliqués dans la variabilité de la réponse aux médicaments. Il est également possible que des facteurs de risque environnementaux (par exemple, l'exposition au plomb ou au tabac) combinés à une prédisposition génétique puissent entraîner des altérations cérébrales ayant une conséquence sur l'effet des traitements (2).

Dans d'autres spécialités médicales, des progrès dans la prédiction de la réponse ont été obtenus grâce à la pharmacogénétique, branche de la pharmacologie étudiant l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux. Par exemple, en cancérologie, la détection d'une mutation du gène RAS dans les cellules cancéreuses colorectales permet de guider la thérapeutique car contre-indique le traitement par anti-EGFR qui s'avèrerait

inefficace. De même, en infectiologie, la présence de l'allèle HLA-B*5701 chez un patient contre-indique la prescription d'abacavir, un antirétroviral utilisé dans l'infection par le VIH, cet allèle étant associé à une réaction hypersensibilité (5).

Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études de pharmacogénétique ont été réalisées dans le TDAH. Le but de ce travail est de réaliser un état des lieux des avancées dans ce domaine et d'identifier si des facteurs génétiques peuvent prédire la réponse et la tolérance aux différents traitements du trouble. L'objectif à terme étant une **médecine dite « de précision »** : donner le « bon médicament, au bon patient, au bon moment » afin d'optimiser l'efficacité et la sécurité d'emploi des traitements, le tout dans un but d'améliorer la qualité de vie des patients (6).

METHODES

Afin de rédiger la revue de la littérature de la partie 3, nous avons sélectionné les articles à partir des bases de données PubMed, Psychinfo et Scopus avec l'équation suivante : (pharmacogen*) AND (adhd OR attention-deficit OR attention OR hyperactiv*) AND (methylphenidate OR stimulant OR atomoxetine OR viloxazine OR amphetamine OR dextroamphetamine OR lisdexamfetamine OR alpha-agonist OR clonidine OR guanfacine). La recherche a été effectuée en octobre 2021. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Étude clinique, revue ou méta-analyse traitant de la pharmacogénétique dans le TDAH
- Patients inclus diagnostiqués TDAH selon les critères DSM
- Article en langue française ou anglaise

Il n'y avait pas de restriction sur l'âge, le genre, la géographie ou la date de publication. Les études de cas ou commentaires d'articles étaient exclus.

Nous avons ainsi identifié 473 articles sur les 3 bases de données utilisées. Parmi eux, 283 ont été jugés inéligibles selon les critères d'inclusion d'après leurs titres et 76 étaient des doublons. Après lecture des abstracts ou des articles complets, 28 publications supplémentaires ont été exclues car n'étaient pas en langue française ou anglaise, ou bien ne traitaient pas du TDAH. Enfin, 6 publications ont été ajoutées à partir des bibliographies des articles inclus (**Fig. 1**).

Pour rédiger la partie 2, plusieurs revues de la littérature ont été sélectionnées pour chaque type de biomarqueur. En ce qui concerne la partie 1, les définitions, données d'épidémiologie ou recommandations de bonne pratique ont été tirées d'articles ou d'ouvrages scientifiques choisis spécifiquement selon les thématiques explorées.

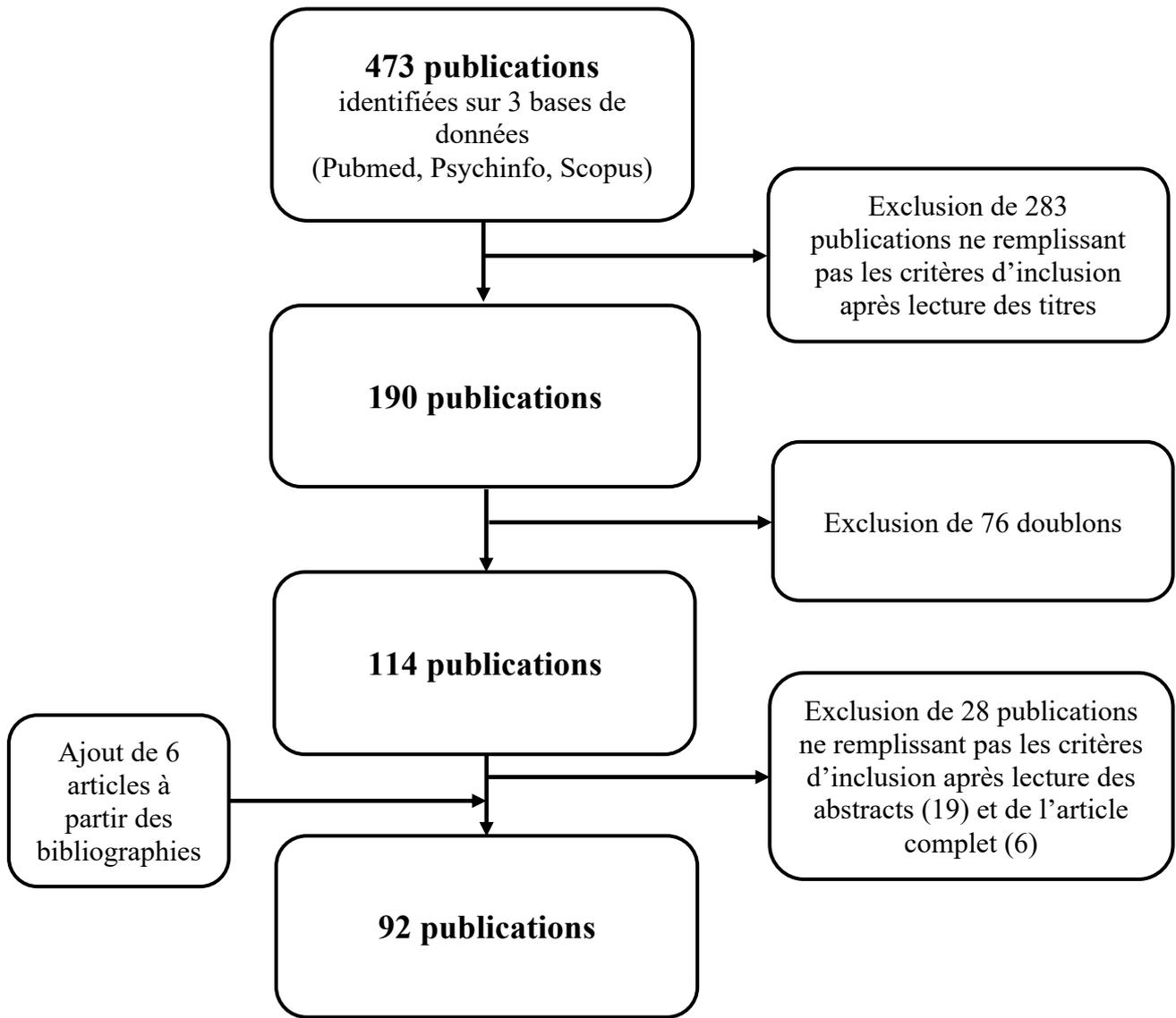


Figure 1 : Diagramme de flux de sélection des articles

PARTIE 1 : ÉTAT DES LIEUX DU TDAH

1. Histoire et diagnostic

Les premières descriptions d'états pathologiques se rapprochant du syndrome actuel remontent au XVIII^e siècle : A. Weikard en 1775 (Ecosse) puis A. Crichton en 1798 (Allemagne) décrivent tous deux un syndrome associant déficit d'attention et impulsivité, mais sans hyperactivité significative. Ce n'est qu'un siècle plus tard que le trouble réapparaît dans la littérature médicale : en 1844, l'allemand H. Hoffman et le français D.M Bourneville décrivent des enfants « étourdis », « impétueux », présentant une « mobilité mentale » ainsi qu'une « incontinence motrice ». Au début du XX^e siècle, les travaux des anglais G. Still puis A. Tredgold aboutiront à la première dénomination du trouble : « minimal brain damage syndrome ». Cette terminologie faisait suite à l'observation d'enfants survivants des épidémies d'encéphalite léthargique de 1917 puis de grippe de 1919 qui présentait une hyperactivité motrice, soutenant alors une étiologie lésionnelle du trouble. L'absence de modifications anatomiques décelables à l'imagerie et la normalité de l'examen neurologique de ces patients conduiront à l'abandon de ces théories dans la seconde moitié du XX^e siècle au profit de causes fonctionnelles. Ainsi, « l'hyperkinetic impulsive disorder », décrit par M. Laufer en 1957 pose le constat que la maturation (ralentie) du système nerveux chez des enfants hyperkinétiques, impulsifs et distractibles leur permet d'amender progressivement ces comportements (7).

Cependant, en 1962, S.D Clements décrit le « minimal brain dysfunction », correspondant à un ensemble de manifestations d'intensité variable allant de difficultés comportementales, d'apprentissages et de « signes neurologiques mineurs ». Ces derniers correspondent à des variantes neurologiques de la normale (troubles de la motricité fine, de la coordination, de la perception et de l'intégration sensorielle) sans valeur pathognomonique. Leur présence ainsi que celle d'anomalies à l'électro-encéphalogramme attesteraient d'un désordre neurologique sous-jacent, en l'absence de lésion visible. En parallèle de ces hypothèses organiques, des facteurs socio-environnementaux pouvant favoriser le trouble sont couramment invoqués dès les premières descriptions du syndrome (8).

Après avoir été sommairement décrit dans le DSM-II (publié en 1968) sous le terme « Réaction Hyperkinétique de l'Enfance », le trouble est formalisé en « Trouble Déficitaire de

l'Attention (avec ou sans hyperactivité) » dans le DSM-III (en 1980) sur la base de critères désormais objectifs. L'inattention est pour la première fois décrite par les auteurs comme le symptôme clé, l'hyperactivité devenant un symptôme secondaire, facultatif. L'acronyme TDAH (traduction de ADHD : Attention Deficit / Hyperactivity Disorder) est apparue dans le DSM-IV. Dans le DSM-V (publié en 2013), le TDAH est classé dans les troubles neurodéveloppementaux (9). Depuis le 1^{er} janvier 2022, il a également fait son entrée dans la 11^e édition de la Classification Internationale des Maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé, après avoir été référencé sous le terme de « Trouble Hyperkinétique » dans son édition précédente publiée en 1992.

Derrière une sémiologie commune, le TDAH peut exister sous des formes syndromiques très variables et parfois atypiques. Le caractère pathologique des symptômes est évalué en fonction de leur intensité et en comparaison au stade développemental de l'enfant (7).

L'évaluation est clinique, parfois complétée par des échelles psychométriques ainsi que par des évaluations neuropsychologiques (10).

Les critères diagnostics du DSM-V sont les suivants (9) :

- **Critère A** : un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité qui interfère avec le fonctionnement ou le développement, caractérisé par (1) et/ou (2)

1. **Inattention** : Six (ou plus) des symptômes suivants persistant depuis au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif direct sur les activités sociales et scolaires/professionnelles :

a. Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités (ex : néglige ou ne remarque pas des détails, le travail est imprécis).

b. A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux (ex : a du mal à rester concentré durant pendant les cours magistraux, une conversation, la lecture de longs textes).

c. Semble souvent ne pas écouter quand on lui parler personnellement (ex : semble avoir l'esprit ailleurs, même en l'absence d'une source de distraction évidente).

d. Souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (ex : commence des tâches mais se déconcentre vite et se laisse facilement distraire).

e. A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités (ex : difficultés à gérer des tâches comportant plusieurs étapes ; difficultés à garder ses affaires et ses documents en ordre, travail brouillon ou désordonné, mauvaise gestion du temps, échoue à respecter les délais).

f. Souvent, évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (ex : le travail scolaire ou les devoirs à la maison ; chez les grands adolescents et les adultes, préparer un rapport, remplir des formulaires, analyser de longs articles).

g. Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (ex : matériel scolaire, crayons, livres, outils, portefeuilles, clés, documents, lunettes, téléphones mobiles).

h. Se laisse souvent facilement distraire par des stimuli externes (chez les grands adolescents et les adultes, il peut s'agir de pensées sans rapport).

i. A des oublis fréquents dans la vie quotidienne (ex : effectuer les tâches ménagères et faire les courses ; chez les grands adolescents et les adultes, rappeler des personnes au téléphone, payer des factures, honorer des rendez-vous).

2. Hyperactivité et impulsivité : Six (ou plus) des symptômes suivants persistent depuis au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif direct sur les activités sociales et scolaires professionnelles :

N.B. : les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement opposant, provocateur ou hostile, ou de l'incapacité de comprendre les tâches ou les instructions. Chez les grands adolescents et les adultes (17 ans ou plus), au moins cinq symptômes sont requis.

a. Remue souvent les mains ou les pieds, ou se tortille sur son siège.

b. Se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis (p. ex. quitte sa place en classe, au bureau ou dans un autre lieu de travail, ou dans d'autres situations où il est censé rester en place).

c. Souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié (N.B. : chez les adolescents ou les adultes cela peut se limiter à un sentiment d'impatience motrice).

d. Est souvent incapable de se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir.

e. Est souvent "sur la brèche" ou agit souvent comme s'il était "monté sur ressorts" (par exemple n'aime pas rester tranquille pendant un temps prolongé ou est alors mal à l'aise, comme au restaurant ou dans une réunion, peut-être perçu par les autres comme impatient ou difficile à suivre).

f. Parle souvent trop.

g. Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas entièrement posée (par exemple termine les phrases des autres, ne peut pas attendre son tour dans une conversation).

h. A souvent du mal à attendre son tour (par exemple dans une file d'attente).

i. Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (par exemple fait irruption dans les conversations, les jeux ou les activités, peut se mettre à utiliser les affaires des autres sans le demander ou recevoir la permission ; chez les adolescents et les adultes, peut-être intrusif et envahissant dans les activités des autres).

- **Critère B** : Plusieurs symptômes d'inattention ou d'hyperactivité-impulsivité étaient présents avant l'âge de 12 ans.
- **Critère C** : Plusieurs symptômes d'inattention ou d'hyperactivité-impulsivité sont présents dans au moins deux contextes différents (par exemple à la maison, à l'école, ou au travail ; avec des amis ou de la famille, dans d'autres activités).
- **Critère D** : On doit mettre clairement en évidence que les symptômes interfèrent ou réduisent la qualité du fonctionnement social, scolaire ou professionnel.
- **Critère E** : Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'une schizophrénie ou d'un trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple, trouble de l'humeur, trouble anxieux, trouble dissociatif, trouble de la personnalité, intoxication par, ou sevrage d'une substance).

Le type de présentation doit être spécifié :

Présentation combinée : Si à la fois le critère A1 (inattention) et le critère A2 (hyperactivité-impulsivité) sont remplis pour les 6 derniers mois.

Présentation inattentive prédominante : Si, pour les 6 derniers mois, le critère A1 (inattention) est rempli mais pas le critère A2 (hyperactivité-impulsivité).

Présentation hyperactive/impulsive prédominante : Si, pour les 6 derniers mois, le critère A2 (hyperactivité-impulsivité) est rempli mais pas le critère A1 (inattention).

2. Épidémiologie

La prévalence internationale estimée du TDAH chez l'enfant et l'adolescent est comprise entre 3,4 % et 5,5 % mais une variabilité existe selon les critères diagnostiques utilisés (DSM-V, CIM-10) et la méthodologie des études (11). Les données françaises sont cohérentes avec ces estimations (12). A l'instar de ce qui est observé dans les autres troubles neurodéveloppementaux, le sex-ratio femme/homme est très largement en faveur des hommes ; 1:5 à 1:9 en population clinique contre 1:3 en population générale. Ces données viennent questionner une éventuelle sous-identification du trouble chez les filles (13).

Selon les résultats d'études de suivi prospectifs, la persistance symptomatique du trouble à l'âge adulte serait de 30 à 65%. La prévalence du TDAH chez l'adulte a ainsi été estimée entre 2.5% et 2.9% (14).

Selon la Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Ressource Alliance (CADDRA), des comorbidités sont présentes dans 50 à 90% des cas (10):

- Autres troubles neurodéveloppementaux : trouble spécifique des apprentissages (31 à 45%), trouble développemental de la coordination, trouble du spectre de l'autisme, déficience intellectuelle, tics
- Trouble oppositionnel avec provocation (25 à 75%) pouvant évoluer vers un trouble des conduites
- Troubles anxieux (33%)
- Troubles de l'humeur
- Troubles addictifs
- Troubles du sommeil (35 à 50%)

Les comportements suicidaires sont également plus fréquents. Un lien a été établi entre TDAH et mortalité prématurée (7).

3. Impact

Un patient souffrant d'un TDAH présente un défaut de filtrage efficace par le cerveau des stimuli sensoriels et intellectuels auxquels il est confronté. Cette hyper-sollicitation interfère avec les processus cognitifs nécessaires à la tâche réalisée et entraîne une fatigabilité rapide des fonctions intellectuelles supérieures. Le retentissement sur le fonctionnement et la qualité de vie est donc important (15).

Les difficultés scolaires sont classiques chez le patient souffrant de TDAH, et ce indépendamment du niveau intellectuel. Les difficultés d'apprentissage, les nécessités d'adaptation ou de réorientation ainsi que les redoublements sont plus fréquents. Ce sont généralement ces difficultés qui conduisent à la demande de soins. Elles aboutissent à un niveau d'études plus faible, un salaire moyen plus bas et un taux de chômage plus élevé à l'âge adulte par rapport à la population générale (13).

Le fonctionnement familial est affecté par le trouble, avec des conflits incessants conduisant souvent les parents à établir des règles de plus en plus rigides et punitives, aboutissant parfois à un épuisement.

Les difficultés relationnelles subsistent hors du cadre familial. Ces patients présentent des déficits dans les habiletés sociales ainsi que des altérations du fonctionnement émotionnel entravant leur capacité à se faire des amis. Le jeune hyperactif est souvent considéré comme « agressif, mal éduqué, paresseux ». Il est plus souvent enclin à des conduites antisociales du fait de la recherche de sensations, de l'appât du gain immédiat, sans présager des risques et conséquences. Ces comportements inadaptés sont à l'origine de relations amicales éphémères, l'enfant suscitant facilement le rejet (15).

A l'âge adulte s'ajoutent des difficultés de gestion financière en lien avec l'impulsivité et les atteintes cognitives. Découverts bancaires, cumuls d'arriérés, voire expulsion du domicile sont possibles. De plus, il existe un lien entre TDAH et accidents, infractions au code de la route et retraits du permis de conduire (2,7).

Enfin, il est important de préciser que la stigmatisation dont les patients peuvent être victime a un impact sur l'évolution du trouble, l'adhésion à la prise en charge, et l'estime de soi (7,13).

4. Prise en charge

L'intervention se doit d'être multimodale et non uniquement médicamenteuse (14).

La psychoéducation en est un élément majeur et s'adresse aussi bien à l'enfant qu'aux parents, à la fratrie et aux enseignants. La compréhension claire du trouble et des buts de la prise en charge est indispensable pour l'adhésion des patients à cette dernière (10).

La thérapie comportementale et cognitive, individuelle ou de groupe, est indiquée afin de travailler sur l'estime de soi, les habiletés sociales et les difficultés d'organisation et de perception du temps. Elle peut aussi être intéressante dans le cadre d'un trouble anxieux ou dépressif comorbide.

Des interventions psychosociales doivent également être envisagées. L'environnement de l'enfant doit être réaménagé afin de limiter les distracteurs et soulager les fonctions attentionnelles et exécutives (exemple : ranger la chambre, réorganiser l'espace de travail). Une hygiène de vie saine est importante pour ne pas aggraver l'impact du trouble : limitation des écrans, pratique d'une activité physique régulière, bonnes habitudes de sommeil, alimentation saine et équilibrée. Si l'enfant obtient de mauvais résultats scolaires, ses stratégies d'apprentissages doivent être évaluées et modifiées (15).

Des aménagements scolaires sont à réaliser en lien avec l'équipe enseignante et à adapter aux difficultés de l'enfant. Ils peuvent inclure tiers-temps, limitation des facteurs de distractions, simplification des consignes, diminution de la quantité d'écriture, changement de place, etc... Des dispositifs peuvent aussi être mis en place (Projet d'Accueil Individualisé, Plan d'Accompagnement personnalisé, Projet Personnalisé de Scolarisation) (16).

Des programmes d'entraînement aux habiletés parentales peuvent être proposés afin d'aider les parents d'enfants ayant des troubles du comportement, le plus connu étant le programme Barkley (2013). Il vise à mieux identifier leurs causes et les éventuels facteurs de risques et attitudes renforçatrices, mais aussi à améliorer l'écoute parentale vis-à-vis de l'enfant permettant une meilleure communication et obéissance (15).

Enfin, des programmes de remédiation cognitive et de neurofeedback (technique de biofeedback couplée à un enregistrement EEG) commencent à voir le jour et sont pour l'instant réservés aux centres spécialisés. La persistance à long terme de leurs effets bénéfiques reste une interrogation (2).

Le traitement médicamenteux est recommandé en France à partir de 6 ans, en seconde intention, lorsque les mesures correctives sus-citées s'avèrent insuffisantes (14).

Dans tous les cas, la prise en charge nécessite une coordination entre le médecin spécialiste, le médecin de premier recours, les autres professionnels prenant en charge le patient (psychologue, orthophoniste, psychomotricien) et l'équipe pédagogique (16).

5. Psychopharmacologie

1.1 Neurobiologie du trouble

Le TDAH aurait pour cause une combinaison de facteurs génétiques (d'origine polygénique) et environnementaux. Concernant ces derniers, nous pouvons par exemple citer : l'exposition au tabac in utero ou en postnatal, l'exposition au plomb, la prématurité, le petit poids à la naissance, les carences nutritionnelles (fer, omega-3, vitamine D), mais aussi des carences affectives, traumatismes et la pauvreté. Ces facteurs conduisent à une anomalie de maturation du cortex préfrontal à l'origine des symptômes (2). Ce cortex préfrontal se divise en :

- Cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL)
- Cortex ventrolatéral
- Cortex frontal inférieur (comprenant le cortex orbitofrontal)
- Cortex frontal médial et cingulaire antérieur (CCA)

Un défaut de traitement de l'information dans le CPFDL serait à l'origine des dysfonctionnements exécutifs retrouvés dans le TDAH (attention soutenue, résolution de problèmes). Les anomalies d'activation de cette zone du cerveau se retrouvent en imagerie cérébrale fonctionnelle dans de nombreux autres troubles psychiatriques comme la schizophrénie, la dépression, la manie, l'anxiété et les troubles du sommeil. Un défaut d'activation du CCA pourrait lui être à l'origine de difficultés dans l'attention sélective. Les

symptômes d'impulsivité seraient reliés à un dysfonctionnement dans le cortex orbitofrontal tandis que l'hyperactivité serait liée au cortex prémoteur frontal (17).

Sur le plan neurodéveloppemental, il est estimé que des anomalies dans la formation des synapses ainsi que dans la neurotransmission au niveau du cortex préfrontal seraient à l'origine du trouble. La synaptogenèse commence dès le 2^e mois de vie embryonnaire, s'accélère de façon importante au 2^e trimestre jusqu'à l'âge de 5 à 7 ans. A cet âge débute le phénomène « d'élagage synaptique », processus durant lequel les synapses en surnombre ou faiblement utilisées sont éliminées, permettant la maturation des capacités cognitives de l'enfant. Ce phénomène est étroitement lié à l'apprentissage. L'âge d'apparition des symptômes suggère que des anomalies dans la formation des synapses ou de leur élagage pourraient être à l'origine du trouble. La synaptogenèse restant active pendant toute l'adolescence avant de ralentir par la suite, il est supposé que la diminution de l'intensité des symptômes chez une part importante de patients adultes soit secondaire à la formation de nouvelles synapses venant compenser les anomalies préfrontales (18).

Au niveau moléculaire, les défauts d'activation du cortex préfrontal seraient liés à une dysrégulation de la libération de dopamine et noradrénaline. En effet, selon Stahl, les neurones pyramidaux préfrontaux reçoivent des informations qu'ils peuvent interpréter soit comme des « signaux », soit comme du « bruit » (signaux parasites). Dans le TDAH, des déséquilibres de concentrations en neurotransmetteurs occasionneraient des difficultés pour ces neurones à distinguer la nature de l'information. En théorie, un taux de libération de noradrénaline modéré augmente le signal afférent en stimulant les récepteurs α_{2a} post-synaptiques, tandis qu'un taux élevé conduit à une altération de la mémoire de travail par sollicitation des récepteurs α_1 et β_1 . De la même manière, une stimulation modérée des récepteurs D_1 est bénéfique pour optimiser la transmission du signal car réduirait le « bruit » par l'ouverture de canaux cationiques HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated). Une stimulation des récepteurs D_1 excessive conduirait à une dissipation du signal par ces mêmes canaux. Le fonctionnement des cellules pyramidales suivrait ainsi une courbe en cloche (**Fig. 2**) selon le taux de neurotransmetteurs, avec un fonctionnement optimal au sommet de la courbe, lorsque la stimulation des récepteurs α_{2a} et D_1 est modérée (17,19).

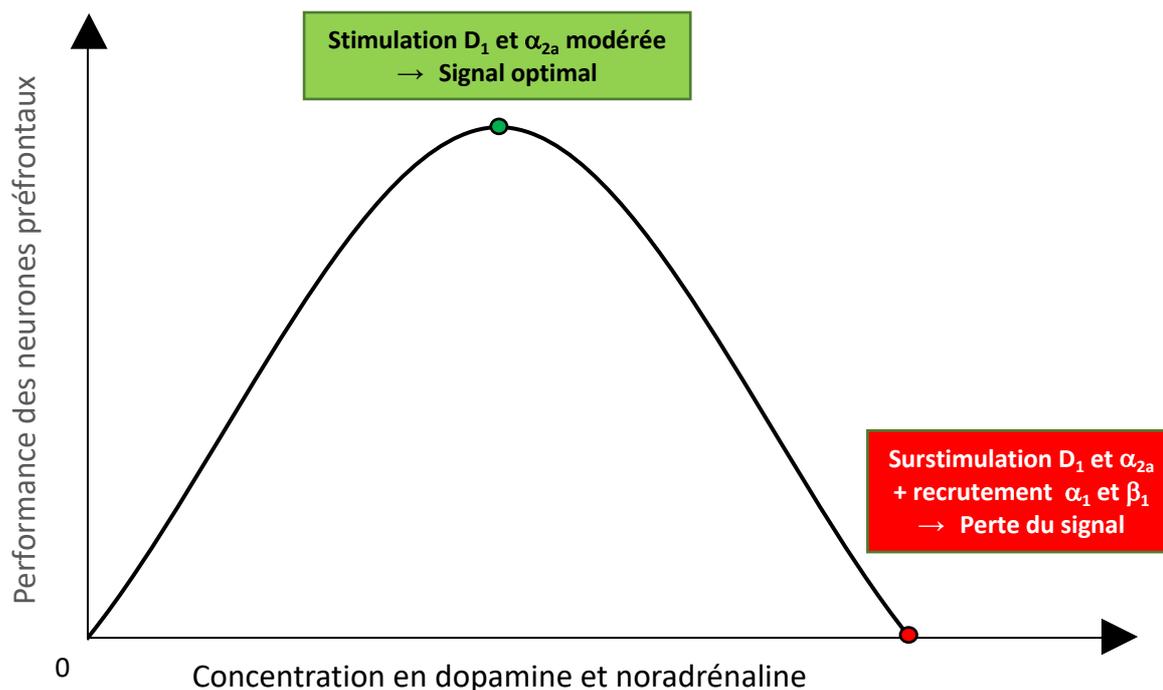


Figure 2 : Transmission du signal dans les neurones noradrénergiques et dopaminergiques préfrontaux (*Inspiré de Stahl's Essential Psychopharmacology, 4th edition (20)*). Théoriquement, le rôle de la noradrénaline est d'augmenter le signal afférent, tandis que celui de la dopamine est de réduire les signaux parasites.

1.2 Molécules disponibles

En France, les seuls traitements disponibles ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le TDAH sont ceux à base de méthylphénidate (formes à libération immédiate, prolongée, ou modifiée). Une autorisation d'accès compassionnel (AAC) est accordée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) à l'atomoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline (ISRN) (13).

D'autres médicaments sont disponibles aux Etats-Unis : le dexmethylphénidate (énantiomère du méthylphénidate), la lisdexamfétamine et la dextroamphétamine (amphétamines), la guanfacine et la clonidine (agonistes α₂-adrénergique) ainsi que depuis récemment la viloxazine (ISRN) (2).

Le modafinil, stimulant autorisé dans la narcolepsie, est parfois utilisé hors recommandations, tout comme le bupropion (inhibiteur sélectif de la recapture de la dopamine et noradrénaline) recommandé dans le sevrage tabagique.

A noter que la guanfacine possède l'AMM dans le TDAH en France mais reste indisponible car non produite par un laboratoire. Une demande d'importation peut être faite auprès de l'ANSM. La lisdexamfétamine est disponible en AAC uniquement lorsque ce traitement a été initié à l'étranger, afin d'assurer la continuité de la prescription. La clonidine (anti-hypertenseur) est quant à elle disponible mais hors AMM (21).

1.3 Mécanismes d'action des médicaments

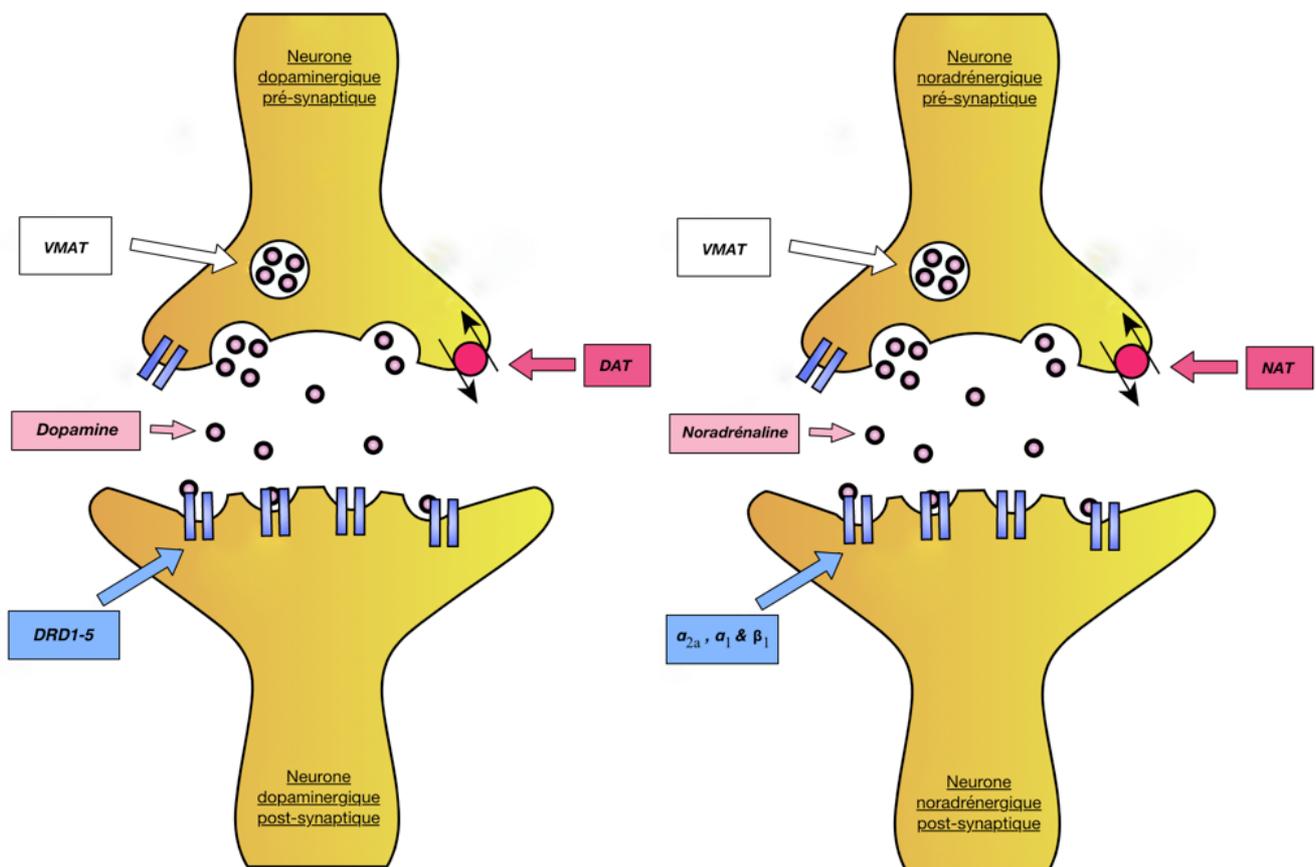


Figure 3 : Représentation simplifiée de la transmission du signal au niveau d'une synapse dopaminergique et noradrénergique

(VMAT : transporteur vésiculaire des monoamines ; DAT : transporteur de la dopamine ; NAT : transporteur de la noradrénaline ; DRD1-5 : récepteurs dopaminergiques 1 à 5 ; α_{2a} , α_1 & β_1 : récepteurs adrénergiques)

© Dake & Mouagip, publié avec modifications, licence d'utilisation : <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>

1.3.1 Méthylphénidate

Le méthylphénidate (MPH) est un médicament stimulant bloquant les transporteurs de la NA et de la DA (NAT et DAT) par un mécanisme allostérique (**Fig. 3**). A l'état de base, la dopamine est normalement libérée dans la fente synaptique et recapturée dans le neurone dopaminergique par ces DAT. Le mécanisme est le même pour les neurones noradrénergiques.

Les effets secondaires fréquents sont : insomnie, anorexie, céphalées, exacerbation de tics, agitation, irritabilité, vertiges, nausées, douleurs abdominales, tremblement, palpitations, tachycardie, hypertension, arythmie. Plus rarement : convulsions, épisode psychotique, idées suicidaires.

1.3.2 Amphétamines

Elles agissent également en bloquant les DAT et NAT mais par inhibition compétitive (**Fig. 3**). En effet, elle se fixe sur le même récepteur des transporteurs que les deux monoamines, inhibant ainsi leur recapture. Elles bloquent également le transport vésiculaire pré-synaptique.

Les effets secondaires sont les mêmes qu'avec le MPH, avec une occurrence plus fréquente d'effets cardiovasculaires et digestifs. Des troubles sexuels sont aussi possibles.

1.3.3 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline

La dopamine est inactivée dans le cortex préfrontal aussi bien par les DAT que les NAT (**Fig. 3**). L'atomoxétine (ATX) est un inhibiteur des NAT, plus nombreuses que les DAT dans le cortex préfrontal. Elle ne présente pas de risque de dépendance étant donné que les NAT sont moins présents dans le noyau accumbens, centre de la récompense.

Les effets secondaires sont : sédation, fatigue, anorexie, augmentation fréquence cardiaque et tension artérielle, insomnie, vertiges, anxiété, agitation, agressivité, irritabilité, sécheresse buccale, constipation, nausées/vomissements, douleurs abdominales, troubles sexuels, virage maniaque et idées suicidaires.

1.3.4 Agonistes α_{2A} -adrénergique

La guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs α_{2A} -adrénergique alors que la clonidine est non sélective et induit ainsi plus d'effets secondaires sédatifs et hypotensifs. Ces molécules rétablissent un signal noradrénergique adapté en se fixant à leurs récepteurs mais n'agissent pas sur les récepteurs dopaminergiques (17) (**Fig. 3**).

Les effets secondaires principaux sont : sédation, vertiges, sécheresse buccale, constipation, douleurs abdominales, asthénie, bradycardie, hypotension (20).

1.4 Recommandations de prescription

Aux États-Unis, la National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommande d'utiliser en première intention le MPH chez l'enfant, puis d'éventuellement réaliser un switch vers la lisdexamfétamine après six semaines d'inefficacité. L'ATX et la guanfacine sont recommandés en troisième intention. Chez l'adulte, soit le MPH soit la lisdexamfétamine peuvent être initiés en première intention. Seule l'ATX est recommandé en troisième intention. Les autres traitements, chez l'enfant et l'adulte, sont recommandés en quatrième ligne (16).

La CADDRA (Canada) suggère d'utiliser en première intention indifféremment les deux classes de psychostimulants, sous leurs formes à libération prolongée. Si un traitement de chacune de ces classes a été inefficace après 6 semaines à doses adéquates, la prescription d'ATX, de guanfacine ou de psychostimulant à libération immédiate peuvent être prescrits en troisième intention. Les autres traitements sont recommandés en quatrième intention (10).

En France, la Haute Autorité de Santé recommande en première ligne les préparations à base de MPH. La prescription d'ATX n'est réservée qu'en deuxième intention, aux centres spécialisés, après échecs de plusieurs galéniques de MPH (14).

1.5 Notions de réponse et de résistance au traitement

Il n'existe pas de définition consensuelle du TDAH résistant dans la littérature. Cette notion de résistance est étroitement liée à celle de la « réponse au traitement », elle aussi sujette à discussion. Selon plusieurs auteurs, cette dernière doit se baser à la fois sur la mesure des

symptômes du TDAH par des échelles d'évaluation clinique comme l'ADHD-RS, mais aussi sur une évaluation du fonctionnement global de la personne mesurée par la CGI-S¹ ou CGI-I² (22). Les échelles remplies par les parents ou les professeurs (Conners, SNAP-IV) peuvent également être intéressantes de par leurs points de vue complémentaires. La question du délai maximal pour juger d'une efficacité est aussi en question étant donné le délai d'action différent selon la molécule. Par exemple, la méta-analyse de 2018 de Cortese et al. (1) comparait l'efficacité et la tolérance des différents traitements à 12 semaines de l'initiation.

En ce qui concerne la résistance, certains auteurs suggèrent d'utiliser une définition similaire à celle de la dépression ou de la schizophrénie, c'est-à-dire l'absence de rémission après deux médicaments différents prescrits à posologie et durée optimales (3,22). Biederman et al. définissaient pour leur part trois niveaux de rémission dans le TDAH : la rémission syndromique (patient ne remplissant plus les critères diagnostics du trouble), la rémission symptomatique (patient présentant moins de 36% de symptômes de TDAH du DSM III-R) et la rémission fonctionnelle (patient présentant moins de 36% de symptômes de TDAH avec un score à la Global Assessment of Functioning Scale³ supérieur à 60) (23). Dans leur étude, la rémission syndromique était de l'ordre de 60% dans le TDAH tandis que la rémission fonctionnelle n'était que d'environ 10%. Chen et al. estiment qu'une utilisation de la rémission fonctionnelle dans la définition de la résistance conduirait à une prévalence de TDAH résistant illogiquement haute. Cependant, il serait tout aussi illogique de négliger le fonctionnement global du patient dans la définition de la résistance car il représenterait le mieux le niveau de handicap subi par le patient (22).

D'autres auteurs considèrent qu'en tant que trouble du neurodéveloppement, la résistance est plus difficile à définir dans le TDAH car ne serait pas liée au mécanisme de la pathologie en elle-même, comme dans la dépression, mais plutôt à la rencontre entre des traits neurodéveloppementaux et des événements environnementaux parfois délétères aboutissant à des conséquences (parmi lesquelles les comorbidités) qui feront que le patient ne répondra pas au traitement (21).

¹ Échelle en 7 points (1 = non malade ; 7 = extrêmement malade) nécessitant que le clinicien évalue la gravité de la maladie du patient au moment de l'évaluation, par rapport à son expérience passée avec des patients ayant le même diagnostic.

² Échelle en 7 points (1 = très forte amélioration ; 7 = très forte aggravation) nécessitant que le clinicien évalue l'amélioration ou l'aggravation du patient relativement à l'évaluation initiale.

³ Échelle numérique de 0 à 100 évaluant le fonctionnement psychologique, social et professionnel d'un individu, 100 étant le niveau optimal (absence de symptômes)

Dans tous les cas, une situation d'échec thérapeutique doit conduire à une vérification de l'observance, une éventuelle réévaluation du diagnostic et une recherche de facteurs psychosociaux ou de comorbidités (tant psychiatriques que somatiques) pouvant altérer l'efficacité du traitement (22).

PARTIE 2 : FACTEURS PREDICTIFS DE LA REPONSE AU TRAITEMENT

1. Généralités

Jusqu'à aujourd'hui, la prescription médicamenteuse dans le TDAH suit la méthode « essayer-erreur » (« *trial and error* ») consistant à essayer différents traitements et dosages par tâtonnement, jusqu'à trouver l'effet recherché. Dans un but d'amélioration de la prise en charge des patients, nous assistons depuis plusieurs années à un intérêt croissant pour la médecine dite de précision (ou personnalisée), approche visant à adapter le traitement médical aux caractéristiques individuelles de chaque patient. Le terme a été préféré à celui de « médecine personnalisée » dans le sens où cette approche ne signifie pas littéralement la création de nouveaux médicaments uniques à chaque patient mais plutôt la capacité à classer les individus en sous-populations, qui diffèrent par leur sensibilité à une maladie particulière, par la biologie ou le pronostic des maladies qu'ils peuvent développer, ou bien dans leur réponse à un traitement spécifique. Les caractéristiques génotypiques et phénotypiques, appelés « biomarqueurs » sont à la base de cette approche (24).

Selon le National Institute of Health (Etats-Unis), un biomarqueur correspond à une caractéristique biologique mesurée objectivement et évaluée comme indicateur de processus normaux, pathologiques, ou d'une réponse à une exposition ou une intervention. Cette caractéristique peut être clinique, radiographique, moléculaire (génétique ou biochimique) ou protéomique. Ce biomarqueur peut être quantitatif ou qualitatif. Il présente l'avantage d'être plus simple et moins cher à mesurer que le critère de jugement clinique recherché (25).

Le TDAH est une maladie hautement héritable. Les résultats des études de génétique moléculaire retrouvent une architecture génétique complexe du trouble, polygénique, c'est-à-dire que la vulnérabilité génétique est médiée par une multitude de gènes ayant de faibles effets individuellement (4). Afin de mieux comprendre les mécanismes reliant une base génétique d'une maladie à son phénotype complet, l'utilisation de phénotypes intermédiaires, appelés « endophénotypes » s'est montrée utile. Ils se définissent comme des biomarqueurs de la vulnérabilité à un trouble et se distinguent par le fait qu'ils possèdent une héritabilité supérieure à 0. Ils sont indépendants de l'expression clinique de la vulnérabilité et existent donc également chez les apparentés sains. Ces endophénotypes sont supposés être plus étroitement liés à la

psychopathologie sous-jacente que les diagnostics catégoriels qui peuvent présenter une hétérogénéité clinique importante, comme c'est le cas pour le TDAH. Ils constituent ainsi le chaînon manquant entre gènes et maladie. Ainsi, nous pourrions imaginer que des endophénotypes ou biomarqueurs différents au sein d'un même trouble conduisent à une thérapeutique différente (25). Une étude d'association pangénomique (GWAS *pour genome-wide association study*, étude permettant d'analyser de nombreuses variations génétiques chez de nombreux individus, afin d'étudier leurs corrélations avec des traits phénotypiques) a mis en évidence deux liaisons significatives pour des traits cognitifs du TDAH ; le premier lie une tâche de temps de réaction avec un locus en 2q21.1, le second une épreuve de mémoire de travail verbale et un locus situé en 13q12.11 (26).

Du fait des déficits exécutifs du TDAH, la recherche de biomarqueurs de la réponse au traitement s'est surtout intéressée à des caractéristiques neuropsychologiques (tests cognitifs), neurophysiologiques (EEG), et plus récemment d'imagerie fonctionnelle (27).

S'ils ne sont pas à proprement parler des biomarqueurs, il est important de noter que les facteurs sociodémographiques et familiaux influençant la réponse au traitement ont beaucoup été étudiés, et ce dès les années 1960 (caractéristiques ethniques, statut socioéconomique, psychopathologie parentale par exemple) (28).

Dans la suite de cette partie, nous allons évoquer quelques exemples de facteurs prédictifs selon leur nature, avant d'analyser plus spécifiquement la question de la pharmacogénétique à travers une revue de la littérature en partie 3.

2. Exemples de biomarqueurs de la réponse au traitement étudiés dans le TDAH

2.1 Biomarqueurs cliniques

Dès la commercialisation du MPH aux États-Unis, la détermination des facteurs cliniques prédictifs de la réponse a immédiatement suscité l'intérêt. Malgré la grande hétérogénéité des facteurs étudiés dans sa revue de la littérature de 1976 (sur 36 études de 1958 à 1975), Barkley concluait modestement que les meilleurs marqueurs de la réponse semblaient être ceux liés à l'altération des capacités d'attention (mesurées aux tests neuropsychologiques et examen neurophysiologiques) (28). Cette revue est à remettre dans le contexte du changement de paradigme de l'époque, l'inattention prenant le pas sur l'hyperactivité. En 2000, Gray et Kagan publiaient la seconde revue sur le sujet, incluant 59 articles de 1976 à 1998. Différents types de paramètres étaient successivement étudiés : caractéristiques démographiques, comorbidités, niveau cognitif, capacités d'inhibition, mesures physiologiques (poids, taux sanguin de MPH, taux des métabolites catécholaminergiques) et réponse au placebo. Les auteurs concluaient que les enfants plus âgés, ayant une comorbidité anxieuse ou présentant des symptômes moins sévères étaient associés à une moins bonne réponse au traitement, les autres facteurs n'étant pas corrélés statistiquement. Cependant, ils estimaient que ces associations n'étaient pas particulièrement fortes et ne permettaient pas de prédire la réponse à l'échelle individuelle (29).

En 2007, Coghill et al. ont réalisé un essai clinique randomisé contrôlé étudiant les effets neuropsychologiques du MPH sur un échantillon de 75 enfants (7 à 15 ans). Ces derniers devaient passer la batterie de test neuropsychologique de Cambridge (CANTAB) et la tâche Go/No Go avant et après 2 semaines de traitement. La réponse au traitement, définie par un index global total < 65 à l'échelle de Conners parents, était évaluée à 12 semaines. La seule caractéristique pré-thérapeutique associée significativement à la réponse était un score plus faible à la tâche de « *non-appariement différée* » (habilité à garder en mémoire un stimulus visuel complexe et de le sélectionner parmi quatre stimuli différents présentés après un délai variable) (30).

Bellgrove et al., ont étudié le lien entre attention spatiale et à la fois : gène SLC6A3 (gène du transporteur à la dopamine), sévérité du TDAH et réponse au traitement. De manière physiologique, il existe un « biais d'attention gauche », c'est à dire en faveur de stimuli

présentés du côté gauche par rapport au côté droit de l'espace. Ce biais serait dû à une prédominance dans l'hémisphère droit des réseaux de neurones destinés aux processus spatiaux. Tandis que l'hémisphère droit dirige l'attention sur les héli-champs gauche et droite, l'hémisphère gauche la dirige uniquement vers l'héli-champ droit. Ainsi, l'altération de l'hémisphère droit est à l'origine du syndrome d'héminégligence, observable par exemple lors d'un accident vasculaire ou un traumatisme cérébral. Par le passé, des études ont montré qu'il existait également une association entre TDAH et biais d'attention droit (inattention gauche) (31). Dans l'étude de Bellgrove et al., 26 enfants (5 à 15 ans) ont effectué la « *tâche de Landmark* » consistant à indiquer quelle extrémité d'un trait séparé en deux est la plus courte, et ce pour 20 traits. Le score final, variant de -1 (attention gauche) à +1 (attention droite), permettait de définir le biais préférentiel des sujets. Après 6 semaines de traitement par psychostimulant, les auteurs ont retrouvé une association significative entre biais d'attention droit et réponse au MPH (également définie par le Connors parents). Ces résultats sont évidemment limités par le faible échantillon et l'absence de groupe contrôle. A noter que les auteurs retrouvent, comme dans une de leur précédente étude, une association entre biais d'attention droit et un variant du gène SLC6A3, le 3'-UTR VNTR (cf section 3.1.1), le tout pouvant éventuellement constituer un endophénotype.

Dans une étude prospective ouverte non contrôlée de 2019, Vallejo-Valdivielso et al. ont également recherché des facteurs cliniques prédictifs de la réponse au MPH chez 518 enfants espagnols âgés de 6 à 18 ans. La réponse était définie comme une réduction du score de 30% à l'ADHD-Rating Scale (ADHD-RS) ainsi qu'un score à la CGI-S à 1 ou 2 les trois mois précédents. Les patients répondeurs avaient significativement moins de comorbidités (trouble oppositionnel avec provocation, syndrome dépressif, addiction cannabis ou alcool), des scores plus faibles à l'ADHD-RS, et de meilleurs résultats aux tests neuropsychologiques (quotient intellectuel total au WISC-IV, erreurs de commissions au CPT-II, interférences au Test de Stroop) par rapport aux non-répondeurs. A noter que les $QI < 80$ étaient exclus de l'étude afin de ne pas créer de facteurs de confusion (32).

Comme nous pouvons le voir dans les conclusions de ces diverses études, à l'heure actuelle, aucun facteur clinique ne permet de définir de façon claire la réponse au traitement chez un individu, mais un profil type de patient répondeur peut éventuellement s'en dégager.

2.2 Biomarqueurs d'imagerie

Il est désormais bien établi que les patients TDAH présentent des singularités structurales du cerveau repérables en neuro-imagerie. En particulier, on observe des volumes globaux significativement plus faibles du cortex préfrontal dorsolatéral, du noyau caudé, du pallidum, du corps calleux et du cervelet (2). Les liens entre biomarqueurs de neuro-imagerie et réponse au traitement ont été particulièrement étudiés dans la littérature sur la dernière décennie.

En 2013, Skokauskas et al. publiaient une revue de 13 études sur le sujet. Toutes les études étaient ouvertes, non contrôlées, sur petits échantillons (< 100 patients) et utilisaient le MPH. Sur le plan structural, les études retrouvaient des différences de volumes de la substance blanche dans certaines régions du cerveau entre les répondeurs et non-répondeurs. Par exemple, les non-répondeurs présentaient une partie médiale du cortex préfrontal gauche plus fine, des noyaux caudés asymétriques ainsi que des plus petits cervelet et corps calleux. En ce qui concerne l'imagerie fonctionnelle, la tomographie par émissions de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP) ont permis d'explorer plusieurs biomarqueurs à l'aide de ligands radioactifs dédiés. Ainsi, il a été possible d'étudier les récepteurs et transporteurs de la dopamine, ainsi que le débit sanguin cérébral. Toutes les études étaient réalisées à l'état de repos. Concernant les transporteurs de la dopamine, les différentes études retrouvaient une disponibilité moindre de ces derniers (se traduisant par une hypofixation du marqueur) chez les patients non-répondeurs, en comparaison aux répondeurs et aux contrôles. Concernant les récepteurs D2 à la dopamine, les études retrouvaient qu'un plus grand nombre de récepteurs (suggérant un faible taux en dopamine intrasynaptique) étaient associés à une meilleure réponse. Enfin, les non-répondeurs présentaient des débits sanguins cérébraux significativement augmentés dans certaines zones comme le cortex cingulaire antérieur le putamen droit, le claustrum gauche, le gyrus frontal moyen et le cervelet postérieur (33).

Contrairement aux études précédentes réalisées à l'état de repos, Schulz et al. ont eux souhaité étudier l'activation striatale pendant un test d'inhibition et leur lien avec la réponse au MPH et à l'ATX. Cette étude en double aveugle incluait 36 enfants âgés de 7 à 17 ans et suivait un schéma cross-over. Les patients recevaient dans un ordre aléatoire du MPH pendant huit semaines puis, après deux semaines de wash-out, de l'ATX pendant la même durée. La réponse était définie comme une diminution de 50% du score à l'ADHD-RS. Avant traitement, les participants réalisaient un test Go/No-Go pendant la passation d'une IRM fonctionnelle. Une

plus forte activation du noyau caudé droit était significativement associée à une réponse au MPH et à une non-réponse à l'ATX. D'autre part, une forte activation du cortex moteur droit était significativement associée à une réponse à l'ATX (34).

Plus récemment, Chang et al., ont recherché à l'aide de techniques d'apprentissage automatique (*machine learning*) des biomarqueurs neuroanatomiques pouvant classer les patients en répondeurs/non-répondeurs. Cent quarante patients ont été recrutés dans un centre hospitalier à Taïwan et ont reçu du MPH pendant 1 mois après passage d'une IRM standard. Parmi les 79 patients (âgés de 6 à 42 ans) ayant complété le protocole, 63 ont répondu au traitement (CGI-I ≤ 2) et 16 n'ont pas répondu (CGI-I ≥ 3). Après analyse des différences de volumes cérébraux à partir des IRM pré-thérapeutique, les zones les plus discriminantes pour l'ordinateur correspondaient aux lobes occipitaux, au lobe pariétal gauche, au vermis et à la zone postéro-inférieure du cervelet, aux zones préfrontales latérales, aux précuneus et enfin au putamen gauche. Les 79 patients ont ainsi pu être classés par l'ordinateur avec une précision de 87.4% ($p < 0.001$). La sensibilité (pour détecter les répondeurs) était de 93.7% et la spécificité de 81.3%. La valeur prédictive positive était de 90.8% et la valeur prédictive négative de 86.7%. Du fait du petit échantillon (et notamment du nombre de non-répondeurs), les auteurs n'ont pas pu effectuer d'analyse de sous-groupe selon le type de TDAH ou l'âge. De plus, les patients ayant reçu de l'ATX ou n'ayant pas été au terme du suivi ont été exclus de l'analyse, bien que les auteurs suggèrent que ces derniers pourraient être associés à un moins bon pronostic (35).

2.3 Biomarqueurs électroencéphalographiques

Des études récentes estiment que des mesures plus directes du fonctionnement cérébral avec des outils comme l'EEG seraient plus fiables pour prédire la réponse au traitement. En effet, l'EEG capture des informations sur l'activité neuronale à l'instant où elle se déroule, contrairement à l'imagerie fonctionnelle qui, comme nous l'avons vu, utilise des marqueurs de substitutions : variations hémodynamiques en IRM fonctionnelle, métabolisme de ligands radioactifs en TEP et TEMP (24). La pharmaco-électroencéphalographie est une discipline s'intéressant à la description et l'analyse des effets des médicaments sur le système nerveux central au moyen de l'EEG. Étant communément admis que les modifications du rythme cérébral observés sont reliés au comportement, cette technique pourrait être intéressante dans la recherche d'endophénotype afin d'aider à prédire la réponse au traitement (36,37).

En 2013, Arns et Olbrich publiaient une revue de la littérature sur la pharmaco-EEG dans le TDAH et la dépression (24). Différents biomarqueurs ont été étudiés en EEG quantitatif, méthode permettant de quantifier le signal de chaque onde par des méthodes mathématiques afin d'en extraire un spectre de puissance (**Fig. 4**). L'association la plus fréquemment répliquée dans la littérature du TDAH correspond à l'augmentation de puissance thêta et en particulier l'augmentation du ratio thêta/bêta. Physiologiquement, le rythme thêta est associé chez l'homme à la baisse de la vigilance (dans des états de somnolence, de sommeil profond, d'hypnose ou de méditation), mais aussi aux fonctions émotionnelles et donc à la mémoire. Un modèle de compréhension du TDAH suggère que la dysrégulation de la vigilance expliquerait les déficits cognitifs et que l'hyperactivité/impulsivité serait un mécanisme adaptatif servant à rehausser cette vigilance. Il est estimé que 26 à 38% des patients TDAH présentent cette élévation du ratio thêta/bêta. Ce sous-groupe de patients répondrait particulièrement mieux aux traitements stimulants (38). Un autre sous-groupe de 28% de patients présenterait un autre biomarqueur EEG appelé « *Slow Alpha Peak Frequency* ». Le rythme alpha correspond à une oscillation de fréquence comprise entre 8 et 13 Hz, prédominant au niveau des dérivations postérieures. Il est présent de façon caractéristique lors de l'état d'éveil, au repos, yeux fermés et serait associé à des fonctions cognitives comme l'inhibition (39). La distribution spectrale des fréquences du rythme alpha s'apparente à une courbe en cloche, avec un pic de puissance entre 9.5 et 11.5 Hz en moyenne chez l'adulte. Une baisse de ce pic en dessous de 9 Hz correspond à un « *slow alpha peak frequency* ». Plusieurs études ont montré que ce biomarqueur était associé à la non-réponse au traitement stimulant, en particulier chez les adolescents masculins (39).

Dans la recherche d'endophénotype, ce biomarqueur a été associé à une mutation du gène COMT (génotype Val/Val) par certains auteurs mais ces données restent discutées (37).

D'autres biomarqueurs ont été étudiés dans le TDAH, tel que les anomalies paroxystiques non épileptiques ou l'excès d'activité bêta, mais avec des résultats moins robustes (24).

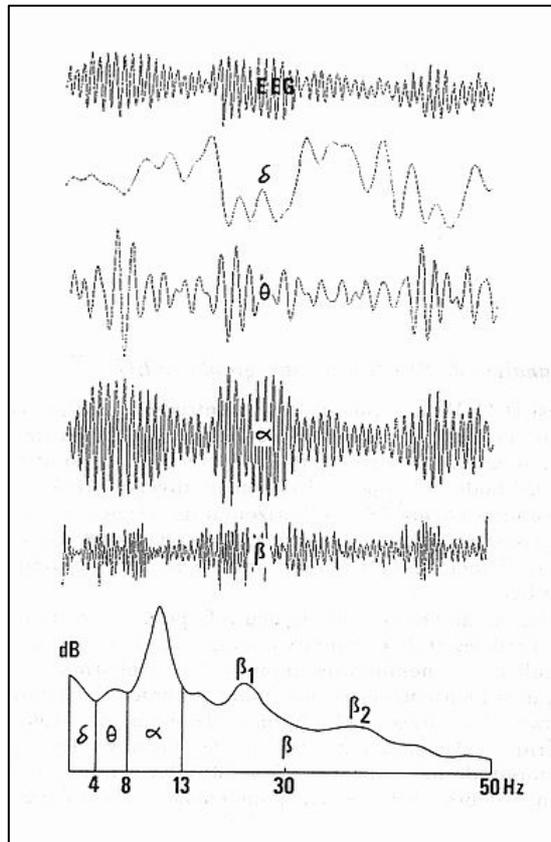


Figure 4 : Analyse spectrale d'un tracé d'EEG d'éveil enregistré en occipital chez un sujet relaxé les yeux fermés. Le spectre de puissance calculé est représenté en décibels (dB) en fonction des fréquences (Hz). On note le pic de puissance alpha autour de 11 Hz.

© Pierre Etevenon, publié sans modification sous la licence : <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.fr>

3. Synthèse

Comme nous avons pu le voir, à l'heure actuelle, aucun facteur clinique ne permet de définir de façon claire la réponse au traitement chez un individu. Tout au plus, un profil type de patient répondeur pourrait être dégager : patient jeune, avec des symptômes plus sévères et moins de comorbidités. Les études d'imagerie statique retrouvent chacune des marqueurs anatomiques de la réponse différents tandis que l'imagerie fonctionnelle permet d'atteindre des résultats plus précis en se rapprochant de la physiopathologie du trouble. Les techniques d'apprentissage automatique par intelligence artificielle pourraient potentiellement permettre de classer les patients à partir d'une multitude de biomarqueurs neuroanatomiques différents. Enfin l'EEG tente d'isoler des sous-groupes de patients à partir de plusieurs biomarqueurs afin d'éclaircir l'étiologie du trouble et en adapter le traitement. Du fait de l'héritabilité importante du TDAH, les études de génétique pourraient permettre de mieux comprendre les facteurs sous-jacent de la réponse.

PARTIE 3 : APPORTS DE LA PHARMACOGENETIQUE

1. Principes et objectifs

Les médicaments, bien que prescrits aux doses recommandées, peuvent être une cause importante de morbidité, de mortalité, ou bien d'inefficacité chez certains patients. Une telle variabilité dépend de facteurs environnementaux (alimentation, interactions médicamenteuses, tabagisme, consommation d'alcool), de l'état du malade (âge, sexe, grossesse en cours, sévérité de la maladie, pathologies associées), et enfin de déterminants génétiques.

A partir des années 1960, le recueil des effets indésirables constatés lors de l'administration de certains traitements a permis de mettre en évidence une association entre certains effets et une forte concentration plasmatique de ces molécules. Cette variabilité dans l'élimination des traitements ont conduit à la découverte des cytochromes P450, grande famille d'enzymes hépatiques fortement impliqués dans le métabolisme médicamenteux. La transmission mendélienne des différents phénotypes de métabolisation (lent, rapide, ultrarapide) d'une génération à l'autre laissait supposer une implication génétique, qui ne sera découverte qu'à partir des années 1980 avec l'identification des gènes codant ces cytochromes. L'achèvement du séquençage complet du génome humain en 2003 et la mise au point de techniques performantes d'analyse des gènes ont permis l'identification de variations de séquences dans des gènes qui auraient un rôle dans la réponse aux médicaments (40). Ces découvertes sont à l'origine du développement d'une nouvelle discipline, la pharmacogénétique, branche de la pharmacologie étudiant l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux. Le terme pharmacogénomique est parfois utilisé de façon indistincte.

Après administration d'un médicament dans l'organisme se produisent les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination. L'étude de ces processus correspond à la pharmacocinétique (devenir du médicament dans l'organisme en fonction du temps). En parallèle, le médicament exerce son action par l'intermédiaire d'interaction avec des structures cibles comme des récepteurs, des transporteurs ou des canaux ioniques. L'étude de ces effets correspond à la pharmacodynamie. La variabilité interindividuelle dans la réponse au traitement peut ainsi être d'ordre pharmacocinétique (variation d'expression des gènes codant pour des enzymes impliqués dans le métabolisme des médicaments) ou d'ordre

pharmacodynamique (variation d'expression des gènes codant pour des récepteurs, transporteurs et canaux ioniques) (41).

L'objectif de la pharmacogénétique est donc de déterminer les profils génétiques des patients afin de dépister ceux présentant un risque d'inefficacité ou de toxicité vis-à-vis d'un traitement donné. Les perspectives dans un futur proche seraient une « médecine de précision » : une prescription individualisée, afin d'optimiser l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments (42).

Le National Institute Of Health (États-Unis) a lancé en 2000 le Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB), une base de données disponible librement sur internet regroupant toutes les preuves d'association issues d'études de pharmacogénétique en médecine (5). Si de nombreuses publications existent, l'établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de ces preuves reste une tâche difficile. Plusieurs organismes ont été créés dans ce but : il s'agit du Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG, Pays-Bas, 2005) et du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC, international, 2009). Le DPWG a par exemple publié des recommandations concernant le génotypage des cytochromes CYP2D6 et CYP2C19 pour la prescription des antidépresseurs ISRS, tricycliques et des antipsychotiques en 2008 (43). Mais les recommandations pour une même molécule peuvent varier selon le groupe d'experts. Dans un but de clarification, la Food and Drug Administration a publié en ligne en 2020 la « Table of Pharmacogenetic Associations » (44) distinguant trois catégories de données : (a) celles pouvant soutenir des recommandations de prescription, (b) celles démontrant un potentiel impact sur la sécurité ou la réponse et (c) celles démontrant un potentiel impact sur les propriétés pharmacocinétiques uniquement. Parmi les psychotropes, on retrouve notamment dans la catégorie (a) les associations entre :

- les polymorphismes du cytochrome CYP2D6 et la réponse à l'aripiprazole, la clozapine, la venlafaxine, la vortioxétine ainsi que l'ATX (que nous évoquerons plus tard)
- les polymorphismes du cytochrome CYP2C19 et la réponse au citalopram
- l'allèle HLA-B*15:02 et la tolérance à la carbamazépine (sur-risque de syndrome de Stevens-Johnson)

Pour ce qui est de l'aripiprazole et de l'ATX, la Food and Drug Administration (FDA) inclut même des recommandations de posologie pour les métaboliseurs CYP2D6 lents dans la notice du médicament à destination des professionnels.

2. Intérêts potentiels dans le TDAH

Si les traitements stimulants et non-stimulants sont tous deux efficaces pour traiter le TDAH, on estime que 30% des patients ne répondent pas à ces thérapeutiques (1,3). De plus, il existe une importante variabilité interindividuelle dans les effets secondaires au traitement : insomnie, perte de poids, baisse de l'appétit, douleurs abdominales, céphalées, anxiété, modification de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle notamment. Les déterminants pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de cette variabilité ne sont pas encore établis (45).

Il est également démontré qu'une large majorité de patients arrête le traitement sur le long terme malgré la persistance de symptômes. Sur la base d'un registre danois de 9133 patients avec TDAH de tout âge, Brikell et al. ont noté 45% d'arrêt à 2 ans parmi les patients ayant bénéficié d'une prescription de MPH (46). Selon l'étude de Charach et al., sur les 91 enfants inclus initialement, seulement 53% des patients non perdus de vue étaient toujours observant à 2 ans (soit 42 patients) et seulement 36% à 5 ans (soit 25 patients). L'observance était définie comme la prise du traitement au moins 5 fois par semaine hors vacances scolaires. Les auteurs estiment que les effets secondaires, aussi mineurs soient-ils (baisse de l'appétit, céphalées, douleurs abdominales), peuvent être à long terme à l'origine de ces arrêts de traitement (47).

Jusqu'à aujourd'hui, aucun facteur fiable permettant de prédire la réponse au traitement, le dosage optimal, ou d'anticiper les effets secondaires n'a été identifié. En pratique clinique, le traitement est donc instauré et adapté de façon empirique, selon la méthode « essai-erreur » (48).

3. Études pharmacogénétiques

3.1 Notions génétiques

La génétique, science de l'hérédité, repose sur l'étude du lien existant entre génotype et phénotype. Le génotype correspond à l'ensemble des informations génétiques contenues dans l'ADN d'un individu (gènes et caractéristiques alléliques), tandis que le phénotype correspond à l'ensemble des caractères macroscopiques observables d'un individu, reflétant l'expression du génotype et l'influence de l'environnement.

Les facteurs de risques du TDAH sont multiples, non seulement génétiques. Cette pathologie appartient donc à la catégorie des pathologies multifactorielles, non mendélienne, par opposition aux pathologies mendéliennes causées par la mutation d'un unique gène.

Un allèle correspond à une version d'un gène qui peut être distinguée par des variations de sa séquence nucléotidique. Un individu reçoit un allèle par sa mère et l'autre par son père, les deux pouvant être identiques. Le concept de polymorphisme génétique désigne la coexistence de plusieurs allèles (de fréquence supérieure ou égale à 1%) pour un même gène dans la population, expliquant la variabilité phénotypique au sein de cette dernière. Ces polymorphismes peuvent être de plusieurs types, dont les plus importants sont :

- **Polymorphisme mono-nucléotidique** (appelés « SNP » pour *Single-Nucleotide Polymorphism*) : variation d'une seule paire de base dans la séquence d'ADN (adénine, guanine, thymine ou cytosine). C'est le polymorphisme le plus fréquent.
- **Répétition en tandem à nombre variable** (appelés « VNTR » pour *variable number tandem repeat*) : variation en nombre de répétitions d'une séquence de taille variable.
- **Insertion/délétion** d'une séquence de taille variable (entre 1 et 10 000 paires de bases)

Ces polymorphismes sont dits « fonctionnels » ou « synonymes » lorsqu'il n'entraîne pas de conséquence au niveau de la protéine codée et « non synonymes » dans le cas contraire. Seuls 0,5% des polymorphismes humains sont non synonymes.

Les polymorphismes d'une même région génomique ne sont pas indépendants les uns des autres. Lorsque des allèles de plusieurs loci sont associés de manière non aléatoire, on dit qu'ils

sont en « déséquilibre de liaison ». De façon générale, plus ces loci sont proches l'un de l'autre, moins leurs allèles ont de chance d'être transmis de façon indépendante aux générations suivantes. Les différentes combinaisons d'allèles possibles entre ces gènes sont appelées des haplotypes. Le niveau de déséquilibre de liaison peut diminuer sous l'effet de la recombinaison, processus permettant l'échange d'ADN entre les génomes maternel et paternel d'un individu. Elle a lieu entre chromosomes homologues appariés au cours de la méiose et permet de brasser le matériel génétique des parents afin de former une combinaison unique d'allèles qui pourra alors être transmise à la génération suivante. Plus deux polymorphismes sont physiquement éloignés, plus la recombinaison entre eux deux est probable. Par conséquent, le déséquilibre de liaison entre un polymorphisme et les polymorphismes qui lui sont adjacents diminue à mesure qu'on s'éloigne de celui-ci (49).

3.2 Type d'études

Afin d'analyser le génome, l'ADN est extrait la plupart du temps à partir d'échantillon de sang total au sein desquels des lignées cellulaires lymphoblastoïdes sont établies à l'aide de méthodes de transformation et de culture. Parfois, l'ADN est récupéré plus simplement à partir de cellules buccales. Dans les deux cas, les cellules sont ensuite lysées et l'ADN récupéré et amplifié par des réactions de polymérisation en chaîne (PCR).

3.2.1 Études gènes candidats

En génétique, l'approche dite « gène candidat » consiste à rechercher et analyser les polymorphismes de gènes dont la fonction est supposée jouer un rôle dans la pathologie en question. Elle repose sur une bonne connaissance de la physiologie de la maladie, de la fonction du gène étudié et éventuellement de ses interactions avec d'autres gènes. Par extension, ce type d'approche est utilisé en pharmacogénétique pour évaluer l'impact des polymorphismes génétiques sur l'efficacité et la tolérance des traitements. Ces analyses recherchent une association statistiquement significative entre la présence d'un variant et la réponse au traitement. Ce type d'approche nécessite des groupes de sujets d'autant plus importants que l'effet du gène est minime. En génétique, ces études sont construites sur le modèle cas-témoin tandis qu'en pharmacogénétique, elles peuvent être soit des essais cliniques contrôlés (les patients sont souvent contrôlés pour eux-mêmes grâce à la méthode cross-over) soit des études naturalistes (anglicisme désignant une étude réalisée dans les conditions naturelles de mise

en œuvre des soins). Dans ces études naturalistiques, comme nous allons le voir, les sujets, tous malades, sont séparés en plusieurs groupes selon leur génotype et la réponse au traitement dans chacun des groupes y est analysée. Il n'y a par conséquent pas de groupe témoin (49).

3.2.2 Études GWAS

Les études d'association pangénomique, ou GWAS pour *Genome Wide Association Studies*, ont initialement été conçues pour identifier les facteurs de risque génétiques dans l'apparition d'une maladie multifactorielle. Par extension, elles sont également utilisées pour identifier les variations génétiques influençant la réponse à un traitement médicamenteux. A l'inverse des études « gène candidat », aucune hypothèse préalable n'est posée concernant l'implication des gènes dans la réponse au traitement étudié.

Ces études mesurent et analysent un très grand nombre (entre 500 000 et 5 000 000) de polymorphismes génétiques des séquences d'ADN. Dans la majorité des cas, ces études se concentrent sur les SNPs. La variation allélique d'un SNP est considérée comme associée à une maladie si sa fréquence entre cas et témoins présente une différence plus importante que celle liée au hasard. Cette association n'est pas forcément synonyme de causalité mais démontre un déséquilibre de liaison entre le SNP observé et le variant génétique causal de la maladie.

Idéalement, dans le cadre d'une étude GWAS évaluant la variabilité de réponse au traitement en fonction des polymorphismes génétiques, les SNPs d'un groupe de sujets recevant le traitement choisi sont analysés et comparés aux SNPs d'un groupe de témoins recevant un placebo ou un traitement de référence. On recherche ensuite l'existence d'une différence significative de ces SNPs entre ces deux groupes. Cependant, certaines études n'utilisent pas de groupe témoin.

Les résultats d'une étude GWAS peuvent être représentés sur un graphique appelé diagramme de Manhattan ou « *Manhattan-plot* » (**Fig. 5**). Il s'agit d'un nuage de point avec les coordonnées du SNP sur l'axe des abscisses et le logarithme négatif de la valeur p de l'association pour chacun de ces SNP en ordonné. Du fait du grand nombre de SNPs analysés, la probabilité pour que l'un d'eux soit associé à la maladie par hasard est importante. Il est donc nécessaire d'abaisser le seuil de significativité : dans la plupart des études, celui-ci est fixé à 5×10^{-8} (49).

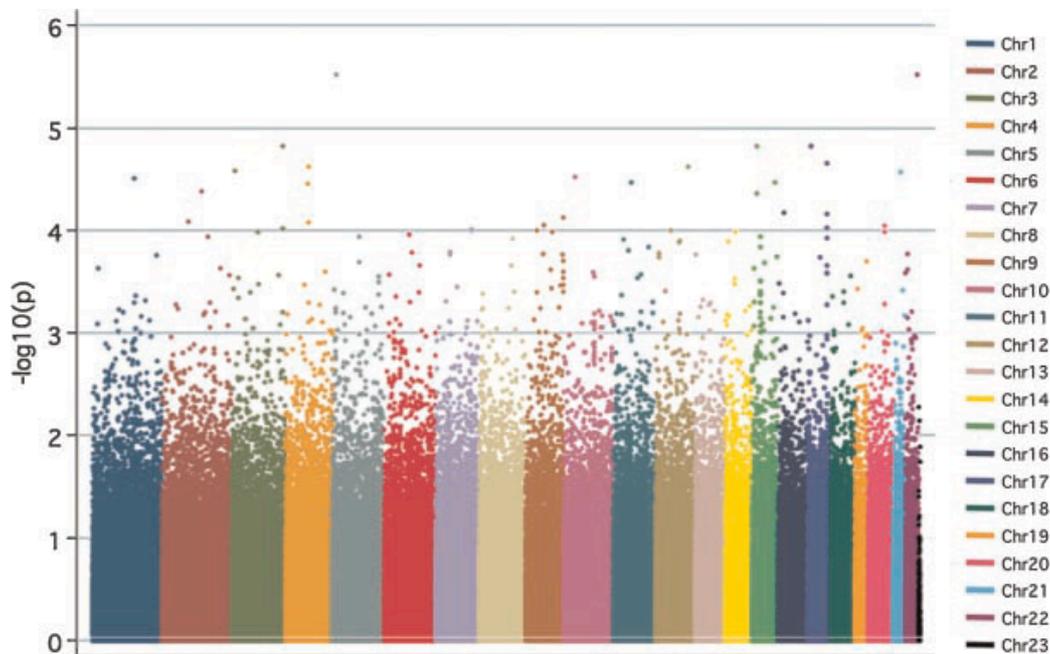


Figure 5 : Diagramme de Manhattan de l'association pangénomique avec la modification du score à l'ADHD-RS après la prise de MPH dans l'étude de Mick et al. (95)

4. Revue de la littérature

Comme évoqué précédemment, le TDAH est un trouble hautement héritable. Des études de jumeaux ont estimé qu'environ 76% de la variance phénotypique observée serait secondaire à des facteurs génétiques (4). La recherche pharmacogénétique dans le TDAH est postérieure à celle étudiant l'étiologie du trouble et elle lui est intimement liée. En effet, les premiers gènes suspectés d'être à l'origine du trouble ont été pour la plupart sélectionnés à partir de notre compréhension des mécanismes d'action des traitements stimulants. C'est ainsi que la recherche s'est naturellement orientée vers les gènes impliqués dans les voies catécholaminergiques. Les gènes-candidats, dont les polymorphismes sont associés d'après les méta-analyses à un risque augmenté de TDAH, regroupent (6) :

- **SLC6A3** (Solute Carrier Family 6 Member 3), aussi appelé DAT1, codant le transporteur de la dopamine
- **DRD4** (Dopamine Receptor D4) et **DRD5**, codant les récepteurs à la dopamine
- **DBH**, codant la dopa- β -hydroxylase, enzyme catalysant la réaction transformant la dopamine en noradrénaline
- **HTR1B**, codant le récepteur à la sérotonine
- **SLC6A4**, aussi appelé 5-HTT, codant le transporteur de la sérotonine
- **SNAP25**, codant la protéine SNAP25 (*Synaptosome Associated Protein of 25 kD*), faisant parti du complexe SNARE et catalysant les réactions de fusion membranaire au cours du transport vésiculaire

Ces dernières années, d'autres gènes d'intérêt ont été étudiés, avec des résultats contradictoires :

- **ADRA2A**, (alpha-2A adrenergic receptor) codant le récepteur adrénergique α_{2A}
- **COMT**, codant la catechol-O-méthyltransferase, enzyme métabolisant les catécholamines
- **SLC6A2**, parfois appelé NET ou NET1, codant le transporteur de la noradrénaline

Ces gènes ont par la suite logiquement été étudié en pharmacogénétique, principalement avec le MPH, plus rarement avec les amphétamines. En ce qui concerne l'ATX, comme nous le verrons, les études se sont principalement orientées vers les cytochromes impliqués dans son métabolisme, en particulier le cytochrome **CYP2D6** (6).

Ci-après, nous allons passer en revue les articles de pharmacogénétique existant pour chaque gène, selon le médicament à l'étude.

4.1 Méthylphénidate

4.1.1 SLC6A3

Ce gène situé sur le chromosome 5 code pour le transporteur de la dopamine (DAT), recapturant la dopamine depuis la fente synaptique. Le MPH et les amphétamines inhibent cette protéine afin d'augmenter la dopamine intra-synaptique. SLC6A3, avec DRD4, ont été les premiers gènes à être étudié en pharmacogénétique et cumulent le plus d'études à ce jour.

Ce gène présente selon les individus un polymorphisme de type *répétition en tandem à nombre variable* (VNTR, pour *variable number tandem repeat*) : le **3'-UTR VNTR (Fig. 6)**. En 1995, Cook et al. (50) ont démontré une association entre TDAH et 10 répétitions (= 10R) d'une séquence de 40 paires de bases dans la région non traduite 3' (3'-UTR pour *untranslated region*) de l'exon 15 de ce gène. Le génotype 10/10, c'est-à-dire l'homozygotie pour l'allèle 10R, est le plus fréquent chez les patients TDAH (de l'ordre de 60% (51,52)).

Ce VNTR a aussi été associé à l'épilepsie idiopathique, la dépendance à l'alcool et cocaïne, ainsi qu'à une susceptibilité à la maladie de Parkinson. Il conférerait également une protection contre la dépendance à la nicotine (53).

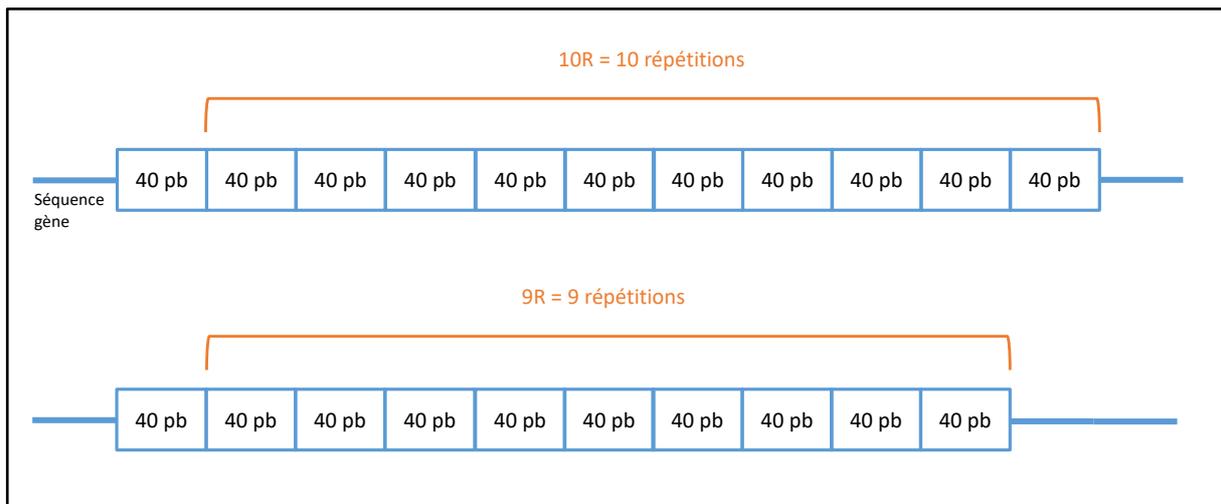


Figure 6 : représentation schématique des deux allèles les plus fréquents du 3'-UTR VNTR dans le gène SLC6A3

En 1999, Winsberg et Comings ont conduit la première étude de pharmacogénétique dans le TDAH. Dans cette étude prospective ouverte, 30 enfants afro-américains (6 à 11 ans) diagnostiqués TDAH ont reçu du MPH progressivement augmenté jusqu'à, soit obtenir un score moyen inférieur ou égal à 1,5 sur l'échelle de Conners enseignants abrégée (T-score divisé par 10), soit la dose maximale tolérée. Les patients ont ensuite été classés en répondeurs/non-répondeurs puis génotypés. Sur les 3 gènes étudiés (DRD2, DRD4 et SLC6A3), seul SLC6A3 a montré une significativité. En effet, le génotype 10/10 était significativement associé à la non-réponse au MPH (54). Cependant, les échantillons restaient faibles et un facteur de confusion ethnique ne pouvait pas être exclu. Par la suite, d'autres études de même méthodologie ont été menées avec des résultats contradictoires : certaines retrouvaient la même association (55,56), d'autres aucune association (31,57–62), tandis qu'une étude retrouvait une meilleure réponse pour les génotypes 10/10 (63).

Froelich et al. estimaient dans leur revue de la littérature que ces résultats contradictoires pouvaient s'expliquer par les petits échantillons, l'existence d'un seul bras d'étude, l'absence d'aveugle et un manque d'homogénéité dans les critères de jugement ainsi que les schémas posologiques utilisés (6).

A partir de 2005, plusieurs essais cliniques contrôlés randomisés ont été publiés. Stein et al, ont inclus dans leur étude crossover 47 patients de 5 à 16 ans pendant 4 semaines. Chaque semaine, les patients recevaient successivement et aléatoirement soit le placebo, soit 3 dosages différents

de MPH. Les enfants, parents et cliniciens étaient en aveugle du génotype et du médicament reçu. La réponse était définie par un score ≤ 3 l'échelle CGI-S. La présence d'un ou deux allèle 10R était significativement associée à la réponse au traitement, tandis que le génotype 9/9 était significativement associé à la non réponse et à plus d'effets secondaires (64). Joober et al. ont observé des résultats concordant dans leur étude à protocole similaire sur 159 enfants (65). Froelich et al. ont pour leur part observé une moins bonne réponse chez les génotypes 10/10 (52), tandis que McGough et al. n'ont pas retrouvé de résultat significatif pour ce gène dans leurs études sur enfants d'âge préscolaire (51) et scolaire (66).

Deux essais cliniques se démarquent par le fait qu'ils n'utilisent pas des échelles d'évaluation clinique comme juge de la réponse au traitement. Gilbert et al. ont préféré étudier *l'inhibition intracorticale à court intervalle*, obtenu par stimulation magnétique transcrânienne, comme biomarqueur neurophysiologique de la réponse au traitement. Dans le TDAH, ce biomarqueur serait réduit et inversement corrélé à la sévérité clinique, puis se normaliserait sous MPH (67). Dans cette étude, lors de 2 visites espacées d'une semaine, 16 enfants américains (8 à 17 ans) ont reçu aléatoirement une dose de MPH ou d'ATX avant de réaliser à chaque fois une stimulation magnétique transcrânienne. A noter que 9 des patients présentaient un syndrome de Gilles de La Tourette. Les deux traitements ont permis d'obtenir des résultats neurophysiologiques similaires. Une association significative a été trouvée entre l'augmentation du biomarqueur et le génotype 9/10 (par rapport au 10/10). Pasini et al., ont pour leur part utilisé des tests neuropsychologiques pour évaluer la réponse au traitement : Tour de Londres, Continuous Performance Test II et test N-Back (68). Cent-huit enfants italiens naïfs du MPH ont réalisé ces tests à 0, 4, 8, 24 semaines après introduction du traitement, puis 8 semaines après l'arrêt. Les patients étaient divisés en 3 groupes selon leur génotype (10/10, 9/10 ou 9/9). Le groupe 10/10 a montré une amélioration significative au niveau de la mémoire de travail comparée aux autres groupes après 8 semaines, 24 semaines, et même après 8 semaines d'arrêt. L'inhibition était pour sa part significativement meilleure à 8 et 24 semaines pour les groupes 10/10 et 9/10 par rapport au 9/9.

Cinq méta-analyses ont été réalisées sur ce gène. En 2008, Purper et al. (69) ont d'abord mené une étude prospective ouverte à un seul bras sur 141 enfants français avant d'établir une méta-analyse de leurs résultats avec ceux de la littérature existante. Parmi les 475 enfants au total, ceux présentant un génotype 10/10 était significativement moins bons répondeurs au traitement que les autres (OR=0.46; 95% CI [0.28–0.76], $p < 0.05$; $I^2=16\%$). Il est à noter que 5 des 6

études incluses dans cette méta-analyse n'était pas des essais cliniques contrôlés randomisés. En 2013, Kambeitz et al. (70) ont pour leur part inclus 16 études (1572 sujets enfants ou adultes) dans leur méta-analyse mais n'ont pas retrouvé d'association significative. Mettant en avant la forte hétérogénéité des études entre elles, ils ont conduit des analyses de sous-groupe selon le type d'étude : parmi les études prospectives non contrôlées, une significativité entre le génotype 10/10 et la moins bonne réponse au traitement a été observée. En 2018, Soleimani et al. (71) ont eux aussi observé chez l'enfant une significativité entre génotype 10/10 et moins bonne réponse, mais uniquement parmi les études non contrôlées, soit 8 études (OR=0.44 95% CI : [0.12-0.75], $p < 0.01$). La même année, Myer et al. (72) ont réalisé une méta-analyse de 16 études réalisées chez l'enfant (dont 7 essais contrôlés) avec des résultats concordants (OR=0.74, 95% CI:[0.60–0.90], $p = 0.004$; $I^2 = 68\%$). Enfin, en 2015, Bonvicini et al. (73) ont souhaité méta-analyser les données sur population adulte : parmi les 5 études, 2 ont pu être incluses dans l'analyse (soit 152 patients) et il n'a pas été mis en évidence d'association entre l'allèle 10R et la réponse au traitement.

De façon intéressante, notant les résultats contradictoires des nombreuses études sur le 3'-UTR VNTR, Gomez-Sanchez et al. ont décidé d'explorer d'autres polymorphismes de ce gène dans une étude prospective non contrôlée de 2017. Parmi 238 enfants espagnols de 7 à 13 ans, les auteurs retrouvaient une association entre la réponse au traitement (selon l'échelle CGI-S) et le polymorphisme **rs2550948** situé sur un promoteur de la région 5' du gène. Ce polymorphisme avait précédemment été associé au TDAH (74).

Une seule étude s'est intéressée spécifiquement aux effets secondaires associés aux différents génotypes de SLC6A3. En 2009, Gruber et al. ont conduit deux essais cliniques à Montréal et Washington, totalisant 177 enfants âgés de 5 à 16 ans. Ces derniers recevaient pendant une semaine du MPH et la seconde semaine un placebo, de façon randomisée. Des posologies différentes étaient utilisées selon le site : 0.5 mg/kg/j de MPH à libération prolongée à Montréal et 36 mg/j à Washington. Les effets secondaires étaient évalués à l'aide de la Stimulant Side Effect Scale (SERS) de Barkley, une échelle regroupant 17 des effets secondaires les plus classiques sous traitement stimulant, à côté de 0 (absent) à 9 (grave). Le génotype 9/9 était significativement associé aux effets secondaires dits « émotionnels » (irritabilité, tristesse, pleurs et anxiété), tandis que le génotype 10/10 était plutôt associé aux effets secondaires somatiques (baisse de l'appétit, céphalées, douleurs abdominales et insomnie). Globalement, le génotype 9/10 était significativement associé à des effets secondaires moins sévères comparés

aux autres groupes (75). Du fait des différences de posologie selon le centre, les résultats de l'étude restent difficilement interprétables. Parmi les études s'étant intéressé, dans leurs analyses secondaires, aux liens entre génotype et effets indésirables, aucune n'a retrouvé d'association significative (51,58,76).

En parallèle des polymorphismes génétiques, des facteurs épigénétiques peuvent influencer l'expression des gènes. L'un des mécanismes épigénétiques majeurs est la méthylation de l'ADN : un groupe méthyle est ajouté à une cytosine d'un dinucléotide CpG (Cytosine-Guanine) par l'ADN méthyltransférase (**Fig. 7**). Un contrôle adéquat de la méthylation de l'ADN est vital pour le fonctionnement d'une cellule et son dysfonctionnement serait à l'origine de plusieurs pathologies, y compris psychiatriques, tels que la schizophrénie ou le trouble bipolaire. Ces processus épigénétiques sont suspectés de médier les effets des facteurs de risques environnementaux liés au TDAH. Ding et al. (77) ont mené une étude clinique en partant du postulat que la méthylation de certains gènes pourrait aussi avoir un lien avec la réponse au méthylphénidate. Cent onze enfants (7 à 11 ans) ont été traités par MPH pendant 6 semaines et la réponse était définie comme une amélioration supérieure à 30% du score à la SNAP-IV. La moyenne de méthylation de 25 sites CpG dans SLC6A3 et 23 sites dans DRD4 a été calculée. Les auteurs ont retrouvé une association significative entre réponse à la SNAP-IV et moyenne de méthylation de SLC6A3, telle qu'une meilleure réponse était retrouvée chez les patients moins méthylé. Les analyses secondaires trouvaient une association principalement avec les items d'opposition, et de façon moindre mais toujours significative avec les items d'hyperactivité/impulsivité.

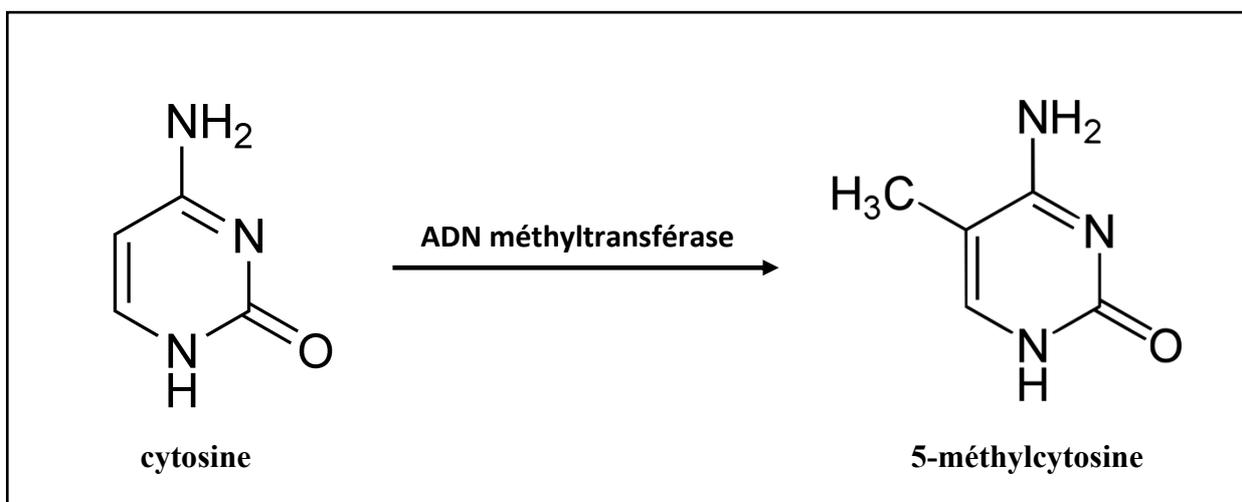


Figure 7 : Mécanisme de méthylation de l'ADN

- ◇ En conclusion, les différentes méta-analyses semblent dégager une association entre réponse diminuée au MPH et génotype 10/10 chez l'enfant.
- ◇ Les données des quelques études analysant les liens entre polymorphismes et effets secondaires du MPH ne semblent pas associer un génotype à une susceptibilité particulière.
- ◇ Les processus épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN sembleraient également associés à la réponse.

4.1.2 DRD4

Ce gène est situé sur le chromosome 11 et code pour le récepteur à la dopamine D₄, régulant la neurotransmission cortico-striatale et influençant la synthèse et la libération de dopamine. Il s'agit d'un récepteur couplé aux protéines G. Deux polymorphismes de ce gène ont été étudiés en pharmacogénétique, seulement avec le MPH :

- **Exon 3 VNTR** (48pb) : les allèles les plus fréquents sont les 2R, 4R et 7R. Il est suggéré qu'à partir de 6 répétitions, le récepteur codé est moins efficient, conduisant à une altération du signal en aval. Le génotype 7/7 s'est retrouvé significativement associé au TDAH dans plusieurs études (4,78).
- **Duplication promoteur** (120pb) : deux allèles possibles sont 120-pb (S = short allele) ou 240-pb (L = long allele)

Quatre essais cliniques contrôlés randomisés ont été conduits à ce jour sur l'exon 3 VNTR, avec des résultats contradictoires. Toutes utilisaient un schéma crossover avec placebo et la réponse était évaluée à l'aide d'échelles cliniques. L'étude de Kooij et al. incluant 42 adultes néerlandais n'a pas retrouvé d'association entre polymorphisme et réponse au MPH (79). Aucune association non plus n'était retrouvée dans les deux études de McGough et al., réalisées sur 81 enfants américains d'âge préscolaire (51), puis 82 enfants de 6 à 17 ans (66). Les deux essais les plus récents retrouvaient pour leur part des associations différentes. En effet, en 2011, sur 89 enfants américains (7 à 11 ans), Froelich et al. concluaient à une association significative entre allèle 4R et réponse au MPH, que ce soit chez les hétérozygotes ou homozygote, par rapport aux non porteurs (52). En 2017, Naumova et al. publiaient une étude incluant 374 enfants canadiens d'âge scolaire. La réponse était évaluée par les échelles de Conners parents et enseignants, considérées comme deux critères distincts. Une association significative a été uniquement retrouvée entre génotype 7/7 et réponse au MPH selon l'échelle parents (78).

Parallèlement, des études non contrôlées ont été menées avec des résultats contradictoires. Sept études ne retrouvaient pas d'association entre exon 3 VNTR et réponse au MPH (54,58,59,61,62,80,81). En revanche, quatre études suggéraient, soit directement soit par le biais d'interaction gène-gène, une association entre allèle 7R et réponse diminuée au MPH, recoupant l'hypothèse précédemment évoquée d'une protéine moins fonctionnelle. En effet, Hamarman et al. (82) ont démontré qu'au moins un allèle 7R nécessitait des doses plus importantes de MPH pour une réduction optimale des symptômes chez 45 enfants américains (7 à 15 ans). Cheon et al. retrouvaient dans un échantillon de 83 enfants sud-coréens (6 à 10 ans) une meilleure réponse chez les génotypes 4/4 par rapport aux autres. Cependant, il est nécessaire de noter que l'allèle 7R est rare dans les populations asiatiques (83). Enfin, deux études retrouvaient des interactions gène-gène. Seeger et al. (84), parmi 47 patients allemands de 7 à 12 ans, concluaient à une non-réponse significativement supérieure chez les sujets présentant au moins un allèle 7R combiné à une homozygotie pour l'allèle long du promoteur du gène codant pour le transporteur à la sérotonine (SLC6A4) en comparaison aux autres combinaisons génotypiques. Hong et al. (85), parmi 103 enfants sud-coréens de 7 à 11 ans, retrouvaient pour leur part une meilleure réponse chez les sujets présentant un génotype 4/4 combiné soit au génotype C/C du polymorphisme DraII du gène ADRA2A codant pour le récepteur adrénergique α_{2A} soit à l'allèle T du polymorphisme -3081(A/T) du gène SLC6A2 codant le transporteur de la noradrénaline (**Tableau 1**).

Predictor	B	SE	OR	p Value ^b	95% CI	
DRD4 VNTR × ADRA2A <i>DraI</i> ^a	-5.637	1.616	0.003	0.0004	0.000	0.084
DRD4 VNTR × NET1 -3081(A/T)	3.285	1.285	26.718	0.0105	2.151	331.879
ADRA2A <i>DraI</i> × NET1 G1287A ^a	-2.211	0.815	0.110	0.0066	0.022	0.540
ADRA2A <i>DraI</i> × NET1 -3081(A/T) ^a	5.203	1.462	181.855	0.0003	10.363	3191.049
DAT1 VNTR × NET1 -3081(A/T)	-1.388	0.731	0.250	0.0575	0.060	1.045
DRD4 VNTR × ADRA2A <i>MspI</i>	1.301	0.686	3.673	0.0577	0.958	14.085
<i>Test</i>				df	p Value	
Goodness of fit (Hosmer-Lemeshow)	4.698			8	0.789	
Nagelkerke R ²	0.406				<0.001	

^aSignificant after correction for the number of polymorphisms tested (threshold: $p=0.05/6[\text{SNPs}]=0.0083$).
^bSufficient numbers of decimal places are shown to allow correction for multiple comparisons.
ADRA2A=alpha-2A adrenergic receptor gene; B=unstandardized regression coefficient; CI=confidence interval; DAT1=dopamine transporter gene; *df*=degree of freedom; DRD4=dopamine D4 receptor gene; MPH=methylphenidate; NET1=norepinephrine transporter gene; OR=odds ratio; SE=standard error; SNP=single nucleotide polymorphism; VNTR=variable number of tandem repeat.

Tableau 1 : Interaction gène-gène selon l'étude de Hong et al. (73)

NET1 = *SLC6A2* ; *DAT1* = *SLC6A3*

DRD4 VNTR correspond au génotype 4/4 ; *NET1 -3081(A/T)* correspond au génotype A/T ou T/T ; *NET1*

G1287A correspond aux génotypes G/A ou A/A ; *ADRA2A DraI* correspond aux génotypes C/T ou T/T ;

ADRA2A MspI correspond aux génotypes G/C ou C/C ; *DAT1 VNTR* correspond au génotype 10/10

Gomez-Sanchez et al., dans leur étude prospective non contrôlée, ont simplement étudié le polymorphisme du promoteur et ont retrouvé une association significative entre le génotype S/S et une moins bonne réponse parmi 238 enfants espagnols âgé de 7 à 13 ans (74).

Dans leur méta-analyse de 2018, Myer et al. (72) ont étudié séparément les données exploitables concernant les allèles 4R (6 études) et 7R (5 études) chez l'enfant. Une association significative entre meilleure réponse au MPH et allèle 4R était identifiée (OR=1.66, 95% CI:[1.16–2.37], p=0.005 ; I²= 39%), ainsi qu'une association proche de la significativité entre allèle 7R et moins bonne réponse (OR=0.68, 95%CI:[0.47–1.00], p=0.05 ; I²= 65%).

En termes d'effets secondaires, Mcgough et al. retrouvaient, à l'aide de l'échelle SERS, les données suivantes (51) :

- Le génotype 4/4 était significativement associé à la dermatillomanie (ou trituration pathologie de la peau, tel que décrit dans le DSM-V (9)).
- Il existait des effets génotype-dose : une augmentation de la dose de MPH était associée à un retrait social chez les patients hétéro ou homozygote 7R ou homozygote 4R et une irritabilité chez les patients homozygote pour l'allèle 240-pb du promoteur.

Zeni et al. ne retrouvaient pas d'association particulière entre polymorphisme et effets secondaires (58).

Ding et al., dans leur étude sur la méthylation de l'ADN évoquée précédemment, n'ont pas retrouvé d'association entre méthylation de DRD4 et réponse au methylphénidate.

- ◇ En conclusion, les données existantes sur ce gène semblent indiquer une meilleure réponse au MPH chez les enfants présentant l'allèle 4R, confirmant l'hypothèse d'une protéine plus fonctionnelle en dessous de 6 répétitions.
- ◇ Il semble que les effets des polymorphismes ne soient pas simplement indépendants et que des interactions entre plusieurs gènes impliqués dans les voies catécholaminergiques sont à prendre en compte.
- ◇ Si les données sur les associations génotype/effets secondaires sont pauvres, il paraît tout de même important de tenir compte des effets génotypes-dose dans les études futures.

4.1.3 SLC6A2

Ce gène situé sur le chromosome 16 code pour le transporteur de la noradrénaline (NAT) recapturant la noradrénaline mais aussi la dopamine dans la fente synaptique. Du fait de la faible concentration du transporteur de la dopamine (DAT) dans le cortex préfrontal et de la plus forte affinité de la dopamine pour le NAT, ce dernier joue un rôle clé dans la recapture de la dopamine. Ce transporteur est ciblé à la fois par le MPH, les amphétamines et l'ATX (17). Sur la dernière décennie, ce gène a été très étudié en pharmacogénétique dans le TDAH avec en particulier deux polymorphismes :

- **G1287A** (rs5569) : situé dans l'exon 9. Bien que son effet soit mal compris, il ne serait pas associé au TDAH.
- **-3081(A/T)** (rs28386840) : situé dans la région du promoteur, l'allèle T a été associé à une moindre transcription et donc une moindre expression du transporteur (86).

Yang et al. (87) ont conduit la première étude sur le polymorphisme G1287A en 2004, incluant 45 enfants chinois (6 à 14 ans). Selon l'échelle ADHD-RS, les génotypes A/A avaient une diminution plus significative des symptômes d'hyperactivité/impulsivité sous MPH que les G/A ou G/G, mais aucune différence n'était retrouvée sur les symptômes d'inattention. Au contraire, Song et al. (88) et Park et al. (89) retrouvaient par la suite une meilleure réponse chez les génotypes G/G chez respectivement 139 et 37 enfants coréens selon l'échelle CGI-I.

Parmi 163 enfants hongrois (d'âge non précisé), Angyal et al. (90) retrouvaient pour leur part une association entre la réponse au MPH et le polymorphisme -3081(A/T) : l'allèle T était associée à une meilleure réponse mais uniquement sur les symptômes d'hyperactivité/impulsivité à l'ADHD-RS.

Toutes les autres études, qu'elle soit contrôlées (66) ou non (74,79,90-94) n'ont pas retrouvé d'association particulière entre génotype et réponse. Hong et al. (85), dans leur étude non contrôlée sur 103 adolescents, n'observait pas non plus d'effet indépendant mais relevait des interactions gène-gène avec ADRA2A et DRD4 : les allèles G1287A G ou -3081 T combiné à DraI T ainsi que le génotype 4/4 et le génotype DraI C/C étaient associés à une meilleure réponse au MPH (**Tableau 1**).

Mick et al. (95) ont conduit la première étude d'association pangénomique (GWAS) à la réponse au MPH (**Fig. 5**). Cent-quatre-vingt-sept enfants américains (7 à 11 ans) ont reçu du MPH transdermal (galénique disponible uniquement aux Etats-Unis) avant de voir leurs génomes analysés afin d'évaluer les polymorphismes les plus associés à la réponse. Le critère principal était la modification du score à l'ADHD-RS après traitement. Deux polymorphismes de SLC6A2, non étudiés auparavant, ont démontré une significativité : rs17841329 et rs192303. Cependant ces associations n'étaient plus significatives après ajustement sur les covariables. Les auteurs expliquent que la puissance offerte par leur échantillon ne leur permettait de détecter que de larges effets d'un polymorphisme et non des effets modestes sur la réponse. De plus, il n'y avait pas de groupe contrôle.

Trois méta-analyses (2017, 2018 et 2021) ont été réalisées chez l'enfant sur les deux polymorphismes étudiés du gène. Concernant le polymorphisme G1287A, Myer et al. (72) retrouvaient parmi les 7 études agrégées un lien entre génotype G/G et meilleure réponse au MPH (OR=1.73, 95% CI:[1.26–2.37], p=0.0007) avec peu d'hétérogénéité dans les études. Yuan et al., parmi 9 études, retrouvaient la même association (OR=1.716, 95% CI:[1.049, 2.806], p=0.03). Angyal et al. (90) ont sélectionné pour leur part 5 études (dont 3 identiques à Myer et al.) mais n'ont pas retrouvé d'association significative. En ce qui concerne le polymorphisme –3081(A/T), Myer et al., combinant les résultats de trois études, ont retrouvé une association significative entre l'allèle T (c'est-à-dire les génotypes A/T ou T/T) et une meilleure réponse au traitement OR=2.93, 95% CI:[1.76–4.90], p<0.0001), avec ici aussi peu d'hétérogénéité. Angyal et al., ont retrouvé la même association sur les mêmes études (OR=2.70, 95% CI:[1.27–5.73], p=0.01), de même que Yuan et al., sur 5 études agrégées (OR=2.051, 95% CI:[1.316, 3.197], p<.001).

Aucune étude ne retrouvait d'association entre ce gène et une sensibilité particulière aux effets secondaires (66,96).

- ◇ En conclusion, le gène SLC6A2 semble influencer la réponse au MPH comme en témoigne l'effet de ses polymorphismes : le génotype G/G du polymorphisme G1287A, de même que l'allèle T de –3081(A/T), seraient associés à une meilleure réponse chez l'enfant.
- ◇ Une fois de plus, des interactions gène-gène sont à prendre en compte.

4.1.4 ADRA2A

Situé sur le chromosome 10, ce gène code pour le récepteur adrénergique α_{2A} dont l'activation permet de limiter la libération de noradrénaline par rétrocontrôle. Plusieurs études sur l'animal suggèrent que ce récepteur pourrait médier les effets du MPH, car l'administration d'antagonistes α_2 bloquerait les effets de celui-ci. L'association des polymorphismes de ce gène avec le TDAH reste discutée (86). Les liens avec le syndrome Gilles de La Tourette sont mieux connus (53). Ces polymorphismes ont malgré tout été étudiés en pharmacogénétique dans le TDAH :

- **MspI** (ou (-1291 C>G ou rs1800544) : la substitution d'une cytosine par une guanine en position -1291 dans la région du promoteur crée un site de restriction, c'est-à-dire une séquence reconnue comme un site de coupure de l'ADN par une enzyme de restriction, dans le cas présent MspI. Ce polymorphisme serait associé à la dimension d'inattention du TDAH (86).
- **DraI** (ou rs553668) : la substitution d'une alanine par une guanine dans la région non transcrite 3' créé ici aussi un site de restriction pour l'enzyme DraI.

En ce qui concerne MspI, cinq études de pharmacogénétique ouvertes et non contrôlées retrouvaient une meilleure réponse au MPH chez les sujets présentant au moins un allèle G (97–101). Deux d'entre elles ont effectivement démontré des effets préférentiels sur les scores d'inattention des échelles d'évaluation clinique. Polanczyk et al. (99) ont conduit une étude parmi 106 patients brésiliens de 6 à 13 ans. Après 1 et 3 mois de traitement par MPH, les sujets ayant au moins un allèle G présentaient réduction plus significative du score d'inattention de l'échelle SNAP IV mais pas du score hyperactivité-impulsivité. Une autre étude de da Silva et al. (100) sur 59 patients retrouvait également des scores d'inattention à la SNAP IV significativement plus bas après 1 mois de MPH. Kim et al. (94) ont souhaité pour leur part étudier à travers des test neuropsychologiques la réponse au MPH selon le génotype parmi 101 enfants sud-coréens (6 à 10 ans). Les auteurs avaient dans leurs publications précédentes, suggéré que le temps de réaction à ces tests pouvait constituer un endophénotype (relié aux polymorphismes de ADRA2A). Avant et après 12 semaines de MPH, les patients devaient réaliser 3 épreuves du *Comprehensive Attention Test* (CAT) afin de mesurer le temps de réaction : attention sélective visuelle et auditive, attention soutenue visuelle et inhibition. Une

association significative a été retrouvée entre allèle G de MspI et meilleur temps de réaction à la tâche d'inhibition.

Par contre, trois études de même protocole retrouvaient des résultats contradictoires chez les patients présentant cet allèle : soit aucun d'effet (74,85,91,102,103) soit une diminution de l'effet du MPH (104). Le seul essai clinique contrôlé randomisé n'a pas retrouvé d'association entre MspI et réponse au MPH (52).

En ce qui concerne DraI, les études ne retrouvaient pas d'effet indépendant, mais Hong et al. (85) retrouvaient des interactions gène-gène : la présence de l'allèle DraI T combiné à l'allèle T du ADRA2A -3081 (A/T) était associée à une meilleure réponse au MPH tandis que le génotype DraI C/C + l'homozygotie pour l'allèle 4R du VNTR DRD4 4/4 ou la présence d'au moins un allèle A de SLC6A2 G1287A était associée à une moins bonne réponse (**Tableau 1**).

Deux méta-analyses ont été publiées chez l'enfant à ce jour. En 2018, Myer et al. (72) ont inclus quatre études conduites avec du MPH et ont identifié une association entre l'allèle G de MspI et une meilleure réponse au traitement (OR=1.69, 95% CI:[1.12-2.55], p=0.01 I²=80%, indiquant une forte hétérogénéité entre les études). En 2021, parmi trois études, Yuan et al. retrouvaient une réduction plus significative des symptômes d'inattention chez les porteur d'un allèle G de MspI en comparaison aux non porteurs. Enfin, en 2016, Hegvik ont meta-analysé les données avec le MPH sur population adulte, soit deux études : aucune association n'a été retrouvée (101).

Concernant les effets secondaires, Cho et al. (96) ont retrouvé une association entre MspI et augmentation de la pression artérielle diastolique parmi 101 enfants (7 à 10 ans). Les génotypes C/C présentaient une augmentation de 18.5% de la pression diastolique tandis que les C/G et G/G présentaient une baisse de 0.2% après traitement.

- ◇ En conclusion, il semble clair qu'une association existe entre l'allèle G du polymorphisme MspI et la réponse au MPH chez l'enfant.
- ◇ DraI ne semble pas indépendamment associé à la réponse, mais les études ont été menées sur petits échantillons et aucune meta-analyse n'a été réalisée.
- ◇ Des interactions gène-gène étaient retrouvés avec DRD4, SLC6A2 et ADRA2A.

4.1.5 COMT

Localisé sur le chromosome 22, le gène COMT code la catechol-O-méthyltransférase, enzyme métabolisant les catécholamines dans la fente synaptique en particulier dans les régions cérébrales pauvres en DAT, comme le cortex préfrontal. Ce gène présente un polymorphisme fonctionnel, Val158Met (ou **rs4680**), qui entraîne un changement d'un seul acide aminé au codon 158 : méthionine (Met) pour valine (Val). Les activités enzymatiques sont différentes selon le génotype : les Val/Val ont une activité COMT élevée, les Val/Met une activité intermédiaire et les Met/Met ont une activité 4 à 5 fois plus faible (52). Bien que des études avaient initialement associé les polymorphismes du codon 158 de ce gène au TDAH, les différentes méta-analyses n'ont pas retrouvé d'association significative (86). Néanmoins, le rôle de la COMT dans le catabolisme des catécholamines ainsi que les preuves de l'activité différente selon le génotype ont fait de ce gène un candidat évident pour les études de pharmacogénétique. A noter que les polymorphismes de ce gène ont particulièrement été étudiés en psychiatrie et qu'ils seraient associés à la schizophrénie, au trouble bipolaire et au trouble panique (53).

La première étude a été réalisée en 2007 par Kereszturi et al. (59). Cet essai prospectif non contrôlé sur 122 enfants hongrois (7 à 12 ans) a identifié une interaction significative entre le génotype Val/Val et une meilleure réponse au MPH mais seulement sur le score d'hyperactivité-impulsivité de l'ADHD-RS. Cheon et al. (105), parmi 124 élèves coréens, retrouvaient la même association mais cette fois-ci sur le score global de l'ADHD-RS, cotée par les professeurs. Toutes les autres études, contrôlée ou non, sur enfant ou adultes, n'ont pas retrouvé d'association significative (52,66,74,76,104,106,107).

Dans leur méta-analyse de 2018, Myer et al. (72) confirmaient une association entre génotype Val/Val et meilleure réponse au MPH (OR=1.4, 95% CI:[1.04–1.87]; p=0.02; I² =70%, indiquant une forte hétérogénéité entre les études) chez l'enfant.

En ce qui concerne les effets secondaires, McGough et al. (66) retrouvaient une association entre génotype Val/Val et irritabilité dans leur étude sur 82 sujets (6 à 17 ans).

Fageera et al. (108) ont souhaité explorer les liens entre polymorphismes de COMT et niveau de méthylation de plusieurs dinucléotides CpG du gène. Ensuite, les auteurs ont voulu explorer les effets de cette méthylation sur la réponse au MPH. Pour cela, ils ont mené une étude contrôlée randomisée en double aveugle, à schéma crossover, incluant 230 enfants canadiens (6 à 12 ans). Plusieurs polymorphismes étaient associés à un plus haut niveau de méthylation de l'ADN au niveau du dinucléotide CpG 20709110 (génotypes GG de rs6269, CC de rs4633, GG de rs4818, Val/Val de 4680 et l'haplotype ACCVal/GCGVal). Ce dinucléotide CpG était significativement associé à la réponse au placebo selon l'échelle de Conners-enseignants, tel qu'une meilleure réponse était observée chez les patients ayant un faible niveau de méthylation. Une association proche de la significativité était retrouvée entre faible niveau de méthylation et réponse au méthylphénidate selon l'échelle Conners-parents ($p = 0,051$).

- ◇ En conclusion, le génotype Val/Val, relié à une activité plus élevée de la COMT, serait associé à une meilleure réponse au MPH chez l'enfant.
- ◇ Il est probable que les différents polymorphismes puissent moduler le niveau de méthylation des gènes et que ce processus puisse avoir un lien avec la réponse au traitement.

4.1.6 Autres gènes étudiés dans la réponse au MPH

Plusieurs autres gènes ont été étudiés, avec un nombre de publication plus modeste. Par exemple, plusieurs études se sont intéressées aux polymorphismes des autres récepteurs à la dopamine :

- **DRD2** est un récepteur modulant la libération de dopamine par rétrocontrôle et impliqué dans la mémoire de travail et la régulation du circuit de la récompense. Gomez-Sanchez et al. (74) ont retrouvé une association entre l'allèle C du polymorphisme **rs1800497** (qui avait précédemment été relié à une augmentation de l'expression du récepteur) et la réponse. Winsberg et al. (54) ou Pagerols (76) et al. n'avaient pas retrouvé de résultats significatifs.
- **DRD3** est un récepteur régulant également la libération de dopamine et jouant un rôle dans le processus de récompense, les comportements addictifs, la motivation à l'apprentissage et l'inhibition. L'allèle C polymorphisme **rs6280** était significativement associé à la réponse dans l'étude de Fageera et al. (109) selon l'échelle Conners enseignant uniquement. Pagerols et al. (76) n'ont pas réussi à répliquer l'association

précédente mais ont retrouvé une interaction gène-environnement entre l'**haplotype rs2134655G–rs1800828G** et l'**exposition au tabac** in utero, telle que ces patients présentaient une moins bonne réponse au MPH.

- **DRD5** : il a précédemment été mis en évidence une association entre une séquence de 148 pb microsatellite de ce gène et le TDAH (86). Tahir et al. (110) et Pagerols et al. n'ont pas retrouvé d'association avec l'allèle 148-pb mais les premiers ont retrouvé une association entre l'allèle 151-pb et une meilleure réponse au MPH.

SLC6A4 code pour le transporteur de la sérotonine 5-HTT permettant sa recapture dans la fente synaptique. Des études antérieures ont relié la dysfonction de ce transporteur avec des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité (86). L'insertion/délétion de 44 pb dans la région du promoteur appelée **5HTTLPR**, permet de différencier deux allèles : long (L) et court (S pour short). L'allèle court serait associé à une moindre expression de SLC6A4 et le long à une meilleure rapidité de recapture de la sérotonine dans la fente synaptique. Parmi cinq études (58,62,66,74,111), seule celle de Thakur et al. retrouvait une association entre l'allèle long et une meilleure réponse (111). Comme évoqué dans la partie sur le gène DRD4, Seeger et al. retrouvaient une interaction gène-gène avec DRD4 conduisant à une baisse de la réponse au MPH (génotype L/L + un allèle 7R VNTR DRD4). Mcgough et al. (66) retrouvait pour sa part une association entre baisse de la réponse et un **VNTR dans l'intron 2**, non corroboré par l'étude de Gomez-Sanchez et al. (74)

L'enzyme Dopamine Beta Hydroxylase (DBH), codé par le gène **DBH**, convertit la dopamine en noradrénaline. Deux études non contrôlées n'ont pas retrouvé d'association nominative (76,80) mais Pagerols et al. ont mis en évidence un haplotype impliquant les polymorphismes rs1541332 et rs2073833 sur le chromosome 9 comme étant significativement associé à la réponse. Cet effet était majoré par une exposition au tabac in utero (76).

L'enzyme Tyrosine Hydroxylase (TH), codée par le gène **TH**, joue un rôle essentiel dans la synthèse des catécholamines en synthétisant leur précurseur, la L-dopa, à partir de la tyrosine. Pagerols et al. (76) ont identifié une association significative avec le polymorphisme rs2070762 tel que le génotype C/C était associé à une diminution de la réponse par rapport aux C/T ou T/T. De plus, comme pour DBH, cet effet était majoré par une exposition au tabac in utero.

La **SNAP25** (synaptosomal-associated protein 25), codé par le gène du même nom, est une protéine du complexe SNARE jouant un rôle clé dans l'exocytose des vésicules contenant les catécholamines. Le polymorphisme **T1065G** (rs3746544) a été étudié dans 3 études. Mcgough et al (66) n'ont pas retrouvé d'association particulière avec la réponse dans leur essai clinique contrôlé randomisé mais ont retrouvé une association avec des effets secondaires : l'allèle G avec l'irritabilité et l'allèle C avec les tics moteurs, la dermatillomanie et les dyskinésies bucco-linguales. Les deux études non contrôlées retrouvaient pour leur part des associations opposées. Song et al. (88) identifiaient un lien entre allèle T et meilleure réponse au MPH alors que Gomez-Sanchez et al. retrouvaient ce lien avec l'allèle G. Ces associations disparaissaient après ajustement.

Le Brain-derived Neurotrophic Factor (**BDNF**) joue un rôle important dans la maturation cérébrale, particulièrement pour les neurones dopaminergiques. Étudiant le polymorphisme **Val66Met** (rs6265), Kim et al. (91) ont retrouvé une association entre le génotype Valine/Valine et une meilleure réponse au MPH. Auparavant, plusieurs études ont relié l'allèle Met à une diminution du volume du cortex préfrontal, temporal et occipital (112).

LPHN3 code un récepteur couplé aux protéines G impliqué dans l'exocytose des neurotransmetteurs. Différents polymorphismes ont précédemment été associé au TDAH (113). Myer et al. (72) ont méta-analysé les données existantes de la littérature sur les polymorphismes **rs1947274** et **rs6551665** et n'ont pas retrouvé d'association particulière avec la réponse au MPH.

Le récepteur au glutamate subtype 7 (codé par le gène **GRM7**) joue un rôle dans la neurotransmission présynaptique. Le polymorphisme **rs3792452** s'est retrouvé associé à la réponse dans l'étude de Park et al. (114). Ce même polymorphisme était associé à la réponse dans l'étude GWAS de Mick et al. (95) mais de manière non significative. Gomez-Sanchez et al. ne retrouvaient pas d'association (74).

GRIN2B est un gène codant pour la sub-unité 2B du récepteur au glutamate NMDA. Des études antérieures sur modèle animal ont démontré que l'inhibition de NMDA interférait avec la réponse au MPH (112). Kim et al. ont identifié un rôle du polymorphisme rs2284411 dans la réponse, tel que les génotype C/C obtenaient de meilleurs effets sur le score inattention à l'ADHD-RS et sur le score CGI-I comparé aux C/T et T/T (115).

Enfin, seulement deux publications (116,117) se sont intéressées à la pharmacocinétique du MPH à travers les polymorphismes de l'enzyme hépatique Carboxylesterase 1 codé par le gène **CES1** et métabolisant le MPH en une molécule inactive, l'acide ritalinique. Ces deux études prospectives n'ont pas retrouvé d'association avec la réponse mais Nemoda et al. ont observé qu'une plus petite dose était nécessaire aux patients possédant l'allèle **Gly143Glu** (rs71647871) pour obtenir une réponse au MPH. Ce polymorphisme avait précédemment été associé à une moindre activité de CES1 (116). Bruxel et al. ont retrouvé un plus haut risque d'anorexie chez les patients présentant l'allèle G du polymorphisme -75T>G par rapport à l'allèle T (118).

4.2 Atomoxétine

4.2.1 Gènes impliqués dans la pharmacodynamie

Hormis celle de Gilbert et al. (67) décrite dans la partie 4.1.1, aucune étude de pharmacogénétique n'a analysé la réponse à ce médicament selon le génotype **SLC6A3**.

Les polymorphismes du gène **SLC6A2** ont par contre été étudiés avec l'ATX dans deux études. Ramoz et al. (119) ont séquencé 108 polymorphismes de ce gène parmi 2 cohortes de 106 et 105 enfants TDAH (8 à 12 ans) traités pendant 6 semaines par ATX. Vingt polymorphismes étaient associés à la réponse mais non de manière significative après ajustement. Cependant, il a pu être mis en évidence un déséquilibre de liaison, dans un bloc allant de l'exon 4 à 9 (où 36 polymorphismes ont été génotypés), associé à une meilleure réponse à l'ATX. Yang et al. (120) ont pour leur part étudié six polymorphismes et n'ont retrouvé une association significative qu'avec le rs3785143 : l'allèle C était associé à la réponse tandis que le T l'était avec la non-réponse. Ce résultat est cohérent avec l'étude de Ramoz et al. qui trouvaient, dans le bloc de déséquilibre de liaison associé à la réponse, un haplotype contenant l'allèle C de rs3785143.

Une seule étude s'est intéressée à la réponse à l'ATX selon le génotype **ADRA2A**. Parmi 111 enfants chinois (7-11) Yang et al. n'ont pas retrouvé d'association significative entre la réponse et l'un ou l'autre des polymorphismes (120).

Fang et al. ont conduit une étude sur 87 enfants (7-11 ans) et ont investigué 8 polymorphismes du gène **DBH**. Un seul polymorphisme, **rs2519154**, était significativement associé à la réponse

selon l'ADHD-RS : les patients présentant l'allèle C présentaient une moins bonne réponse (121).

Aucune étude ne s'est intéressée aux gènes DRD4 ou COMT.

4.2.2 Gènes impliqués dans la pharmacocinétique

Le catabolisme de l'ATX est en premier lieu médié par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) qui le transforme en 4-hydroxyatomoxétine, un métabolite actif. Ce cytochrome est particulièrement polymorphe, induisant des métabolismes différents selon les patients. Michelson et al. ont conduit une méta-analyse sur les données disponibles sur le gène **CYP2D6**. Parmi 589 patients classés en 2 groupes, métaboliseurs lents et rapides, les métaboliseurs lents présentaient une réduction plus significative des symptômes comparé aux autres selon l'ADHD-RS. Par contre, ces patients présentaient une augmentation significativement plus élevée de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle diastolique, mais une moindre prise de poids. Parmi les effets secondaires, on notait une occurrence plus significative d'anorexie et de tremblements (122). De la même façon Trzepacz et al. (123) ont effectué une méta-analyse des données de 1326 patients et ont retrouvé une amélioration plus significative sur le score d'inattention de l'ADHD-RS chez les métaboliseurs lents.

Comme nous l'avons vu précédemment, ces résultats ont conduit à la publication de recommandations par le CPIC utilisables chez tout patient, enfant ou adulte, recevant de l'ATX (124). En premier lieu, les experts suggèrent de réaliser un génotypage afin de définir, selon le nombre de mutations (fonctionnelles ou non), le niveau d'activité de l'enzyme. Les patients sont ainsi classés en métaboliseurs lents, intermédiaires, normaux et ultrarapides. La dose cible chez les enfants métaboliseurs normaux et ultrarapides sera de 1.2 mg/kg/jour tandis que celle pour les métaboliseurs lents et intermédiaires sera de 0.5 mg/kg/jour. En l'absence de réponse (et d'effets secondaires) à 2 semaines, une concentration médicamenteuse sera dosée (à des temps différents selon la classe du patient), puis le traitement adapté selon le résultat. Des recommandations similaires sont incluses par la FDA dans la notice du médicament destinée aux professionnels.

4.3 Amphétamines

Stein et al. (125) ont conduit en 2014 la seule étude avec cette classe de traitement, en s'intéressant aux interactions avec le polymorphisme **3'-UTR VNTR** du gène SLC6A3. Cinquante-six adolescents de 9 à 13 ans américains ont été inclus dans cet essai clinique en double aveugle à schéma crossover où ils ont reçu de façon randomisée du dexméthylphénidate puis un sel d'amphétamines (75% dextroamphétamine + 25% lévoamphétamine), tous deux à libération prolongée et pendant 4 semaines chacun. La réponse était évaluée selon l'ADHD-RS. Les auteurs ont identifié une réponse significativement diminuée aux deux médicaments pour les génotypes 9/9. En ce qui concerne les effets secondaires, il existait une association proche de la significativité entre les génotypes 9/10 et 10/10 et la catégorie « somatique » de la SERS (baisse de l'appétit, insomnie).

4.4 Agonistes α_{2A} -adrénergique

A ce jour, aucune étude de pharmacogénétique n'a été publiée sur ces traitements. Pour rappel, la guanfacine et la clonidine se fixent sur les récepteurs noradrénergiques du cortex préfrontal. Leur métabolisme est médié par le CYP3A4 pour la guanfacine, et par le CYP2D6 pour la clonidine.

DISCUSSION

Dans une démarche d'amélioration de la prise en charge des patients, le développement d'une médecine de précision a connu un engouement majeur sur les dernières décennies. L'objet de ce travail était de condenser les données d'études de pharmacogénétique réalisées dans le TDAH. En effet, depuis la première étude sur le sujet en 1999, un nombre croissant d'articles ont été publiés jusqu'à aujourd'hui. Ces publications se concentraient principalement sur la réponse au MPH, tandis que quelques études analysaient celle à l'ATX et une seule celle aux amphétamines. Les études sur les autres traitements sont inexistantes.

De façon générale, ces études étaient réalisées sur de faibles échantillons, ne permettant pas une puissance suffisante pour détecter des effets génétiques modestes. Plusieurs méta-analyses ont permis de palier à cela et ont identifié un impact des polymorphismes de certains gènes sur la réponse au MPH (SLC6A3, DRD4, ADRA2A, COMT et SLC6A2) (69–72) et à l'ATX (CYP2D6) (122). Ces résultats n'étaient retrouvés que chez l'enfant. Cependant, Myer et al. notaient que les Odds Ratio pour chaque variant significativement associé à la réponse étaient faibles et que par conséquent, il est peu probable que la connaissance du génotype d'un individu pour un variant donné permette de prédire de manière fiable la réponse à un traitement. Selon eux, il serait plus probable que des modèles combinant l'impact de plusieurs gènes à travers des « **scores de risque polygénique** » permettent d'apporter des informations plus exploitables sur le plan clinique. Aussi, il serait judicieux que ces modèles tiennent compte des polymorphismes associés à une sensibilité aux effets secondaires, et non juste à la réponse. Malheureusement, les études tenant compte de ces effets secondaires restent minoritaires dans la littérature pharmacogénétique du TDAH (72). En ce qui concerne les adultes, les résultats négatifs des méta-analyses font émettre l'hypothèse d'une expression différente des gènes au cours de la vie, qui aurait un impact sur la réponse au traitement (73).

De par la compréhension du mécanisme d'action du MPH, la recherche pharmacogénétique dans le TDAH s'est directement orientée vers l'étude des gènes associés à la pharmacodynamie, laissant dans un premier temps de côté la pharmacocinétique alors même qu'elle a permis des avancées dans d'autres spécialités médicales (124,126) Seules les études sur l'atomoxétine se sont intéressées à cette question à travers le cytochrome CYP2D6. Ces dernières ont d'ailleurs permis l'établissement de recommandations par le CPIC (124).

L'interprétation et la comparaison des résultats des études incluses dans cette revue est rendue difficile par leur hétérogénéité et les limites de leurs modèles. En premier lieu, la plupart des études sont ouvertes et non contrôlée. L'absence de prise en compte d'un éventuel effet placebo rend difficile l'identification de la véritable réponse aux médicaments et son association avec la variabilité génétique (6). En outre, la **grande variabilité au niveau des schémas posologiques** utilisés constitue un obstacle important à la comparaison des résultats. L'utilisation de doses plus faibles dans certaines études peut empêcher la survenue d'effets significatifs du traitement qui seraient observés à des doses plus élevées dans d'autres. La survenue d'effets secondaires est de la même façon difficilement comparable (127).

Une autre limite majeure réside dans la **caractérisation du critère de jugement**. Ce critère correspondait dans la majorité des études à une variable binaire (répondeur/non répondeur) et se révèle moins puissant pour détecter des effets qu'une variable quantitative (112). De plus, il n'existe pas de consensus sur la définition de la réponse au traitement et la manière de la caractériser. Selon les études, ce critère est apprécié soit par des échelles d'évaluation clinique, soit par des tests neuropsychologiques (31,68,94), voire même par des mesures neurophysiologiques (67). Pour ce qui est des échelles, les auteurs utilisent tantôt des échelles symptomatiques (ADHD-RS, Conners, SNAP-IV), tantôt des échelles d'impression clinique globale (CGI-I, CGI-S). Ces échelles restent subjectives et des résultats différents pouvaient être observés pour un même patient selon l'évaluateur qu'il soit clinicien, parent ou enseignant. Dans la plupart des études récentes, les auteurs semblent s'accorder sur l'utilisation simultanée de deux échelles, l'une évaluant l'amélioration symptomatique et l'autre l'amélioration fonctionnelle (22).

L'hétérogénéité des échantillons en termes de caractéristiques cliniques ou ethniques constitue également un obstacle à l'interprétation des résultats des études. En premier lieu, le **profil de comorbidités** était rarement pris en compte dans l'analyse des résultats des études bien que plusieurs publications notaient de moins bonnes réponses chez les patients avec un trouble anxieux, dépressif ou de l'usage de substance comorbide (29,32). De plus, rares sont les études prenant en compte le **type de TDAH** (inattention prédominante, hyperactivité/impulsivité prédominante, combinée) des patients inclus alors même qu'il était observé que des polymorphismes pouvaient influencer la réponse sur un seul des deux domaines et non les deux simultanément (6,102,115). Sur le plan ethnique, certains polymorphismes sont plus ou moins souvent retrouvés dans certaines populations créant des **disparités de représentation d'un**

génotype donné selon le lieu géographique (83). Aussi, des résultats différents selon le lieu géographique suggèrent que les polymorphismes étudiés n'influencent peut-être pas eux-mêmes la réponse au médicament mais qu'ils peuvent être en déséquilibre de liaison avec d'autres polymorphismes plus directement impliqués (112). Enfin, une écrasante majorité des sujets inclus dans les essais cliniques étaient des garçons, limitant la validité externe de ces études.

Si presque toutes les publications ne s'intéressent qu'au code génétique des patients en tant que tel, il est nécessaire de rappeler que des **mécanismes épigénétiques** rentrent en jeu pour réguler l'expression des gènes et pourraient avoir un effet sur la réponse aux médicaments. Dans le TDAH, seulement deux études se sont intéressées à la méthylation de l'ADN (77,108), avec un résultat positif pour le gène SLC6A3. Comme nous l'avons évoqué, ces processus épigénétiques sont suspectés de médier les effets des facteurs de risques environnementaux (2). Seule une étude s'est intéressée aux facteurs environnementaux et plus particulièrement à l'effet de l'exposition au tabac in utero, retrouvant une association avec une moins bonne réponse au MPH (76).

Étant donné notre compréhension imparfaite de la neurobiologie sous-tendant la réponse aux médicaments du TDAH, il est peu probable de découvrir l'ensemble des facteurs ayant un effet sur cette réponse à partir d'hypothèses de polymorphisme candidat. C'est pourquoi le **développement des études d'association pangénomique (GWAS)** est intéressant car permet de s'affranchir de la recherche d'hypothèse préalable. De plus, elles permettent également d'analyser les interactions gène-gène, peu étudiées dans les publications actuelles malgré l'émergence de preuves sur leurs effets sur la réponse (74,85). Cependant, la nécessité d'échantillons très importants reste un obstacle car rend cette approche extrêmement coûteuse (95). Pour pallier à cela et accélérer la recherche, Elsayed et al. suggèrent de créer de larges bases de données de patients TDAH combinant des données cliniques et biologiques (notamment génomique) qui pourraient par la suite être réutilisés dans plusieurs études, GWAS ou non (112).

Comme nous l'avons vu, la recherche de biomarqueurs de la réponse au traitement dans le TDAH reste une tâche complexe. L'hypothèse selon laquelle un marqueur unique serait capable de discriminer les patients en répondeur/non répondeur semble quelque peu présomptueuse. Depuis plusieurs années, le développement des techniques de *machine learning* a suscité un

intérêt particulier dans le domaine de la recherche médicale. Kim et al. ont mené en 2015 la première étude utilisant cette méthode afin de prédire la réponse au MPH dans le TDAH. Les auteurs ont intégré dans l'ordinateur des données démographiques/cliniques (âge, sexe, poids, taille, quotient intellectuel, scores à l'ADHD-RS et la Disruptive Behavior Disorder Rating Scale), environnementales (plombinémie et cotininurie), neuropsychologiques (CPT, Stroop test), neuro-anatomiques (données d'IRM fonctionnelle de repos) et enfin génétiques (présence des polymorphismes 10R de SLC6A3, 4R de DRD4, MspI et DraI de ADRA2A, G1287A et –3081(A/T) de SLC6A2) des 83 enfants inclus. La réponse était définie par un score ≤ 2 à la CGI-I. L'ordinateur a pu classer les patients en répondeur/non répondeur avec une précision de 84.6%. L'âge, le poids, les polymorphismes DraI et MspI, la plombinémie, le test de Stroop et la présence de symptômes oppositionnels étaient les variables les plus discriminantes. Ces résultats sur un faible échantillon fournissent des preuves préliminaires de **l'utilisation de plusieurs types de biomarqueurs conjointement** (et non seulement génétique) dans la prédiction de la réponse au traitement. Cependant, cette méthode nécessiterait un meilleur niveau de classification avant de pouvoir être utilisé en pratique clinique, ainsi qu'une analyse du ratio coût/bénéfice (128).

CONCLUSION

Malgré l'accumulation des publications de pharmacogénétique ces dernières années, la perspective d'une médecine précision dans le TDAH est encore lointaine. Les associations entre les polymorphismes de certains gènes et la réponse au traitement, quand elles existent, n'ont que peu d'impact et ne permettraient pas pour le moment de guider la prescription. Il est nécessaire que les études futures soient menées sur de grands échantillons et qu'elles réservent un intérêt particulier pour les effets des interactions gène-gène mais aussi gène-environnement, à travers l'épigénétique. Il semble indispensable que les données de pharmacogénétique s'associent aux autres types de biomarqueurs afin de prédire de façon plus fine la réponse. En fonction du coût et des bénéfices cliniques éventuels de ces techniques, il sera nécessaire d'établir si cette prédiction de la réponse s'adresserait seulement aux situations de résistance et d'effets secondaires, ou bien à tous les patients TDAH. En France, cette approche reste quoi qu'il en soit limitée par le faible nombre de traitements disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. sept 2018;5(9):727-38.
2. 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*. sept 2021;128:789-818.
3. Shim SH, Yoon H jung, Bak J, Hahn SW, Kim YK. Clinical and neurobiological factors in the management of treatment refractory attention-deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. oct 2016;70:237-44.
4. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. juin 2005;57(11):1313-23.
5. The Pharmacogenomics Knowledge Base [Internet]. PharmGKB. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/>
6. Froehlich TE, McGough JJ, Stein MA. Progress and Promise of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Pharmacogenetics: CNS Drugs. févr 2010;24(2):99-117.
7. Bouvard M. Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité de l'enfant à l'adulte. Approche développementale. Dunod; 2016.
8. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Deficit Hyperact Disord*. 2010;2(4):241-55.
9. American Psychiatric Association. DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5e édition. American Psychiatric Association. Washington D.C; 2013.
10. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Ressource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines, Fourth Edition [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/CADDRA-Guidelines-4th-Edition_-Feb2018.pdf
11. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. mars 2015;56(3):345-65.
12. Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Features Among Children in France. *J Atten Disord*. août 2011;15(6):516-24.
13. Haute Autorité de Santé. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah_argumentaire.pdf
14. Haute Autorité de Santé. Note de cadrage : Trouble du neurodéveloppement/ TDAH : Diagnostic et prise en charge des enfants et adolescents [Internet]. 2021 nov. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3302482/fr/trouble-du-neurodeveloppement/-tdah-diagnostic-et-prise-en-charge-des-enfants-et-adolescents-note-de-cadrage
15. Vera L. TDA/H chez l'enfant et l'adolescent. Dunod; 2015.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [Internet]. NICE; 2018 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>
17. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications, 4th ed. New York, NY, US: Cambridge University Press; 2013. xv, 608 p.
18. Liston C, Cohen MM, Teslovich T, Levenson D, Casey BJ. Atypical Prefrontal

Connectivity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Pathway to Disease or Pathological End Point? *Biol Psychiatry*. juin 2011;69(12):1168-77.

19. Arnsten AFT. ADHD and the Prefrontal Cortex. *J Pediatr*. mai 2009;154(5):I-S43.

20. Stahl SM. *Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology*. 7^e éd. Cambridge: Cambridge University Press; 2020.

21. Delorme R, Ionita A, Galera C. *Encéphale 2022 : Clinique et traitement des TDAH résistants* [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.encephale.com/Videos/Les-videos-du-congres-de-l-Encephale/Encephale-2022/TDAH-resistant>

22. Chen MH, Huang KL, Hsu JW, Tsai SJ. Treatment-resistant attention-deficit hyperactivity disorder: Clinical significance, concept, and management. *Taiwan J Psychiatry*. 2019;33(2):66.

23. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*. mai 2000;157(5):816-8.

24. Arns M, Olbrich S. Personalized Medicine in ADHD and Depression: Use of Pharmacology-EEG. In: *Electrophysiology and Psychophysiology in Psychiatry and Psychopharmacology* [Internet]. Springer International Publishing; 2014 [cité 11 janv 2022]. p. 345-70. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 21). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/7854_2014_295

25. Thome J, Ehlis AC, Fallgatter AJ, Krauel K, Lange KW, Riederer P, et al. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry*. juill 2012;13(5):379-400.

26. Rommelse NNJ, Arias-Vásquez A, Altink ME, Buschgens CJM, Fliers E, Asherson P, et al. Neuropsychological endophenotype approach to genome-wide linkage analysis identifies susceptibility loci for ADHD on 2q21.1 and 13q12.11. *Am J Hum Genet*. juill 2008;83(1):99-105.

27. Purper-Ouakil D, Lepagnol-Bestel AM, Grosbellet E, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiologie du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité. *médecine/sciences*. mai 2010;26(5):487-96.

28. Barkley RA. Predicting the response of hyperkinetic children to stimulant drugs: A review. *J Abnorm Child Psychol*. 1976;4(4):327-48.

29. Gray JR, Kagan J. The Challenge of Predicting Which Children with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder Will Respond Positively to Methylphenidate. *J Appl Dev Psychol*. sept 2000;21(5):471-89.

30. Coghill DR, Rhodes SM, Matthews K. The Neuropsychological Effects of Chronic Methylphenidate on Drug-Naive Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. nov 2007;62(9):954-62.

31. Bellgrove MA, Barry E, Johnson KA, Cox M, Dáibhis A, Daly M, et al. Spatial Attentional Bias as a Marker of Genetic Risk, Symptom Severity, and Stimulant Response in ADHD. *Neuropsychopharmacology*. sept 2008;33(10):2536-45.

32. Vallejo-Valdivielso M, de Castro-Manglano P, Díez-Suárez A, Marín-Méndez JJ, Soutullo CA. Clinical and Neuropsychological Predictors of Methylphenidate Response in Children and Adolescents with ADHD: A Naturalistic Follow-up Study in a Spanish Sample. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 31 déc 2019;15(1):160-71.

33. Skokauskas N, Hitoshi K, Shuji H, Frodl T. Neuroimaging markers for the prediction of treatment response to Methylphenidate in ADHD. *Eur J Paediatr Neurol*. nov 2013;17(6):543-51.

34. Schulz KP, Bédard ACV, Fan J, Hildebrandt TB, Stein MA, Ivanov I, et al. Striatal

- Activation Predicts Differential Therapeutic Responses to Methylphenidate and Atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juill 2017;56(7):602-609.e2.
35. Chang JC, Lin HY, Lv J, Tseng WYI, Gau SSF. Regional brain volume predicts response to methylphenidate treatment in individuals with ADHD. *BMC Psychiatry*. déc 2021;21(1):26.
 36. Jobert M, Wilson FJ, Ruigt GSF, Brunovsky M, Prichep LS, Drinkenburg WHIM, et al. Guidelines for the Recording and Evaluation of Pharmac-EEG Data in Man: The International Pharmac-EEG Society (IPEG). *Neuropsychobiology*. 2012;66(4):201-20.
 37. Olbrich S, van Dinteren R, Arns M. Personalized Medicine: Review and Perspectives of Promising Baseline EEG Biomarkers in Major Depressive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychobiology*. 2015;72(3-4):229-40.
 38. Arns M, Gunkelman J, Breteler M, Spronk D. EEG phenotypes predict treatment outcome to stimulants in children with ADHD. *J Integr Neurosci*. sept 2008;07(03):421-38.
 39. Arns M, Vollebregt MA, Palmer D, Spooner C, Gordon E, Kohn M, et al. Electroencephalographic biomarkers as predictors of methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. août 2018;28(8):881-91.
 40. Lorient MA, Beaune P. La pharmacogénétique : le lien entre gènes et réponse aux médicaments. *médecine/sciences*. 1 juin 2004;20(6-7):634-6.
 41. Harrak M, Khabbal Y, Amarti A, El Hassouni M, Ouldin K. Pharmacogenetics and prediction of side effects of drugs. *Ann Biol Clin (Paris)*. juill 2014;72(4):405-12.
 42. Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff CB. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Med*. 16 mai 2013;11(1):132.
 43. van Schaik RHN, Müller DJ, Serretti A, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics in Psychiatry: An Update on Clinical Usability. *Front Pharmacol [Internet]*. 2020 [cité 19 mai 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.575540>
 44. Food And Drug Administration (FDA). Table of Pharmacogenetic Associations [Internet]. [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>
 45. Masellis M, Basile VS, Muglia P, Özdemir V, Macciardi FM, Kennedy JL. Psychiatric pharmacogenetics: personalizing psychostimulant therapy in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*. mars 2002;130(1-2):85-90.
 46. Brikell I, Wimberley T, Albiñana C, Pedersen EM, Vilhjálmsón BJ, Agerbo E, et al. Genetic, Clinical, and Sociodemographic Factors Associated With Stimulant Treatment Outcomes in ADHD. *Am J Psychiatry*. sept 2021;178(9):854-64.
 47. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mai 2004;43(5):559-67.
 48. McGough JJ. Attention deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics: the dopamine transporter and D4 receptor. *Pharmacogenomics*. mars 2012;13(4):365-8.
 49. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. *Génétique médicale*. Elsevier Masson; 2016.
 50. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of Attention-Deficit Disorder and the Dopamine Transporter Gene. :6.
 51. McGough J, McCracken J, Swanson J, Riddle M, Kollins S, Greenhill L, et al. Pharmacogenetics of Methylphenidate Response in Preschoolers With ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. nov 2006;45(11):1314-22.
 52. Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG, Melguizo Castro MS, Stein MA, Brinkman WB, et al. Pharmacogenetic Predictors of Methylphenidate Dose-Response in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. nov 2011;50(11):1129-1139.e2.

53. GeneCards - Human Genes | Gene Database | Gene Search [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.genecards.org/>
54. Winsberg BG, Comings DE. Association of the Dopamine Transporter Gene (DAT1) With Poor Methylphenidate Response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. déc 1999;38(12):1474-7.
55. Roman T, Szobot C, Martins S, Biederman J, Rohde LA, Hutz MH. Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder: Pharmacogenetics. *août 2002*;12(6):497-9.
56. Cheon KA, Ryu YH, Kim JW, Cho DY. The homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transporter gene and dopamine transporter density in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder: relating to treatment response to methylphenidate. *Eur Neuropsychopharmacol*. janv 2005;15(1):95-101.
57. Langley K, Turic D, Peirce TR, Mills S, Van Den Bree MB, Owen MJ, et al. No support for association between the dopamine transporter (DAT1) gene and ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 nov 2005;139B(1):7-10.
58. Zeni CP, Guimarães AP, Polanczyk GV, Genro JP, Roman T, Hutz MH, et al. No significant association between response to methylphenidate and genes of the dopaminergic and serotonergic systems in a sample of Brazilian children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 avr 2007;144B(3):391-4.
59. Kereszturi E, Tarnok Z, Bogner E, Lakatos K, Farkas L, Gadoros J, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 déc 2008;147B(8):1431-5.
60. Contini V, Victor MM, Marques FZC, Bertuzzi GP, Salgado CAI, Silva KL, et al. Response to methylphenidate is not influenced by DAT1 polymorphisms in a sample of Brazilian adult patients with ADHD. *J Neural Transm*. févr 2010;117(2):269-76.
61. Meulen EM, Bakker SC, Pauls DL, Oteman N, Kruitwagen CLJJ, Pearson PL, et al. High sibling correlation on methylphenidate response but no association with DAT1-10R homozygosity in Dutch sibpairs with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. oct 2005;46(10):1074-80.
62. Tharoor H, Lobos EA, Todd RD, Reiersen AM. Association of dopamine, serotonin, and nicotinic gene polymorphisms with methylphenidate response in ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 juin 2008;147B(4):527-30.
63. Kirley A, Lowe N, Hawi Z, Mullins C, Daly G, Waldman I, et al. Association of the 480 bp DAT1 allele with methylphenidate response in a sample of Irish children with ADHD. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 15 août 2003;121B(1):50-4.
64. Stein MA, Waldman ID, Sarampote CS, Seymour KE, Robb AS, Conlon C, et al. Dopamine Transporter Genotype and Methylphenidate Dose Response in Children with ADHD. *Neuropsychopharmacology*. juill 2005;30(7):1374-82.
65. Joobar R, Grizenko N, Sengupta S, Amor LB, Schmitz N, Schwartz G, et al. Dopamine Transporter 3'-UTR VNTR Genotype and ADHD: a Pharmaco-Behavioural Genetic Study with Methylphenidate. *Neuropsychopharmacology*. juin 2007;32(6):1370-6.
66. McGough JJ, McCracken JT, Loo SK, Manganiello M. A Candidate Gene Analysis of Methylphenidate Response in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(12):1155-64.
67. Gilbert DL. Dopamine transporter genotype influences the physiological response to medication in ADHD. *Brain*. 1 juill 2006;129(8):2038-46.
68. Pasini A, Sinibaldi L, Paloscia C, Douzgou S, Pitzianti MB, Romeo E, et al. Neurocognitive effects of methylphenidate on ADHD children with different DAT genotypes: A longitudinal open label trial. *Eur J Paediatr Neurol*. juill 2013;17(4):407-14.

69. Purper-Ouakil D, Wohl M, Orejarena S, Cortese S, Boni C, Asch M, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in attention deficit/hyperactivity disorder: Association with the dopamine transporter gene (*SLC6A3*). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 5 déc 2008;147B(8):1425-30.
70. Kambeitz J, Romanos M, Ettinger U. Meta-analysis of the association between dopamine transporter genotype and response to methylphenidate treatment in ADHD. *Pharmacogenomics J.* févr 2014;14(1):77-84.
71. Soleimani R, Salehi Z, Soltanipour S, Hasandokht T, Jalali MM. *SLC6A3* polymorphism and response to methylphenidate in children with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* avr 2018;177(3):287-300.
72. Myer NM, Boland JR, Faraone SV. Pharmacogenetics predictors of methylphenidate efficacy in childhood ADHD. *Mol Psychiatry.* sept 2018;23(9):1929-36.
73. Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry.* juill 2016;21(7):872-84.
74. Gomez-Sanchez CI, Carballo JJ, Riveiro-Alvarez R, Soto-Insuga V, Rodrigo M, Mahillo-Fernandez I, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: long-term effects. *Sci Rep.* déc 2017;7(1):10391.
75. Gruber R, Joobar R, Grizenko N, Leventhal BL, Cook EH, Stein MA. Dopamine Transporter Genotype and Stimulant Side Effect Factors in Youth Diagnosed with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* juin 2009;19(3):233-9.
76. Pagerols M, Richarte V, Sánchez-Mora C, Garcia-Martínez I, Corrales M, Corominas M, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response and tolerability in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenomics J.* janv 2017;17(1):98-104.
77. Ding K, Yang J, Reynolds GP, Chen B, Shao J, Liu R, et al. DAT1 methylation is associated with methylphenidate response on oppositional and hyperactive-impulsive symptoms in children and adolescents with ADHD. *World J Biol Psychiatry.* 19 mai 2017;18(4):291-9.
78. Naumova D, Grizenko N, Sengupta SM, Joobar R. DRD4 exon 3 genotype and ADHD: Randomised pharmacodynamic investigation of treatment response to methylphenidate. *World J Biol Psychiatry.* 3 juill 2019;20(6):486-95.
79. Kooij JS, Boonstra AM, Vermeulen SH, Heister AG, Burger H, Buitelaar JK, et al. Response to methylphenidate in adults with ADHD is associated with a polymorphism in SLC6A3 (DAT1). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(2):201-8.
80. Contini V, Victor MM, Bertuzzi GP, Salgado CAI, Picon FA, Grevet EH, et al. No Significant Association Between Genetic Variants in 7 Candidate Genes and Response to Methylphenidate Treatment in Adult Patients With ADHD. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2012;32(6):820-3.
81. Ji HS, Paik KC, Park WS, Lim MH. No Association between the Response to Methylphenidate and DRD4 Gene Polymorphism in Korean Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Case Control Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2013;11(1):13-7.
82. Hamarman S, Fossella J, Ulger C, Brimacombe M, Dermody J. Dopamine Receptor 4 (DRD4) 7-Repeat Allele Predicts Methylphenidate Dose Response in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Pharmacogenetic Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* déc 2004;14(4):564-74.
83. Cheon KA, Kim BN, Cho SC. Association of 4-Repeat Allele of the Dopamine D4 Receptor Gene Exon III Polymorphism and Response to Methylphenidate Treatment in Korean ADHD Children. *Neuropsychopharmacology.* 1 juin 2007;32(6):1377-83.
84. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Marker gene polymorphisms in hyperkinetic

disorder – predictors of clinical response to treatment with methylphenidate? *Neurosci Lett*. nov 2001;313(1-2):45-8.

85. Hong SB, Kim JW, Cho SC, Shin MS, Kim BN, Yoo HJ. Dopaminergic and Noradrenergic Gene Polymorphisms and Response to Methylphenidate in Korean Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Is There an Interaction? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. oct 2012;22(5):343-52.
86. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. juill 2009;126(1):51-90.
87. Yang L, Wang YF, Li J, Faraone SV. Association of Norepinephrine Transporter Gene With Methylphenidate Response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. sept 2004;43(9):1154-8.
88. Song J, Kim SW, Hong HJ, Lee MG, Lee BW, Choi TK, et al. Association of SNAP-25, SLC6A2, and LPHN3 With OROS Methylphenidate Treatment Response in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Neuropharmacol*. sept 2014;37(5):136-41.
89. Park MH, Kim JW, Yang YH, Hong SB, Park S, Kang H, et al. Regional brain perfusion before and after treatment with methylphenidate may be associated with the G1287A polymorphism of the norepinephrine transporter gene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*. 18 avr 2012;514(2):159-63.
90. Angyal N, Horvath EZ, Tarnok Z, Richman MJ, Bognar E, Lakatos K, et al. Association analysis of norepinephrine transporter polymorphisms and methylphenidate response in ADHD patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. juin 2018;84:122-8.
91. Kim BN, Cummins TDR, Kim JW, Bellgrove MA, Hong SB, Song SH, et al. Val/Val genotype of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with a better response to OROS-MPH in Korean ADHD children. *Int J Neuropsychopharmacol*. nov 2011;14(10):1399-410.
92. Lee SH, Kim SW, Lee MG, Yook KH, Greenhill LL, Fradin KN, et al. Lack of association between response of OROS-methylphenidate and norepinephrine transporter (SLC6A2) polymorphism in Korean ADHD. *Psychiatry Res*. 30 avr 2011;186(2-3):338-44.
93. Kim BN, Kim JW, Hong SB, Cho SC, Shin MS, Yoo HJ. Possible association of norepinephrine transporter -3081(A/T) polymorphism with methylphenidate response in attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*. 7 oct 2010;6:57.
94. Kim BN, Kim JW, Cummins TDR, Bellgrove MA, Hawi Z, Hong SB, et al. Norepinephrine Genes Predict Response Time Variability and Methylphenidate-Induced Changes in Neuropsychological Function in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2013;33(3):356-62.
95. Mick E, Neale B, Middleton FA, McGough JJ, Faraone SV. Genome-wide association study of response to methylphenidate in 187 children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 déc 2008;147B(8):1412-8.
96. Cho SC, Kim BN, Cummins TDR, Kim JW, Bellgrove MA. Norepinephrine transporter -3081(A/T) and alpha-2A-adrenergic receptor MspI polymorphisms are associated with cardiovascular side effects of OROS-methylphenidate treatment. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. mars 2012;26(3):380-9.
97. Cheon KA, Cho DY, Koo MS, Song DH, Namkoong K. Association between homozygosity of a G allele of the alpha-2a-adrenergic receptor gene and methylphenidate response in Korean children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1 avr 2009;65(7):564-70.
98. Huang HC, Wu LSH, Yu SC, Wu BJ, Lua AC, Lee SM, et al. The Alpha-2A Adrenergic Receptor Gene -1291C/G Single Nucleotide Polymorphism is Associated with the Efficacy of Methylphenidate in Treating Taiwanese Children and Adolescents with Attention-

- Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig.* 25 mars 2018;15(3):306-12.
99. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP, Hutz MH, Rohde LA. Association of the adrenergic alpha2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:7.
100. da Silva TL, Pianca TG, Roman T, Hutz MH, Faraone SV, Schmitz M, et al. Adrenergic α 2A receptor gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder-predominantly inattentive type. *J Neural Transm.* févr 2008;115(2):341-5.
101. Hegvik TA, Jacobsen KK, Fredriksen M, Zayats T, Haavik J. A candidate gene investigation of methylphenidate response in adult attention-deficit/hyperactivity disorder patients: results from a naturalistic study. *J Neural Transm.* août 2016;123(8):859-65.
102. Park S, Kim JW, Kim BN, Hong SB, Shin MS, Yoo HJ, et al. No Significant Association between the Alpha-2A-Adrenergic Receptor Gene and Treatment Response in Combined or Inattentive Subtypes of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Pharmacopsychiatry.* 3 juill 2013;46(05):169-74.
103. Contini V, Victor MM, Cerqueira CCS, Polina ER, Grevet EH, Salgado CAI, et al. Adrenergic α 2A receptor gene is not associated with methylphenidate response in adults with ADHD. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* avr 2011;261(3):205-11.
104. Unal D, Unal MF, Alikasifoglu M, Cetinkaya A. Genetic Variations in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Subtypes and Treatment Resistant Cases. *Psychiatry Investig.* juill 2016;13(4):427-33.
105. Cheon KA, Jun JY, Cho DY. Association of the catechol-O-methyltransferase polymorphism with methylphenidate response in a classroom setting in children with attention-deficit hyperactivity disorder: *Int Clin Psychopharmacol.* sept 2008;23(5):291-8.
106. Yatsuga C, Toyohisa D, Fujisawa TX, Nishitani S, Shinohara K, Matsuura N, et al. No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Japanese children. *Brain Dev.* août 2014;36(7):620-5.
107. Park S, Kim JW, Kim BN, Shin MS, Yoo HJ, Cho SC. Catechol-O-methyltransferase *Val¹⁵⁸-Met* polymorphism and a response of hyperactive-impulsive symptoms to methylphenidate: A replication study from South Korea. *J Psychopharmacol (Oxf).* juill 2014;28(7):671-6.
108. Fageera W, Chaumette B, Fortier MÈ, Grizenko N, Labbe A, Sengupta SM, et al. Association between COMT methylation and response to treatment in children with ADHD. *J Psychiatr Res.* mars 2021;135:86-93.
109. Fageera W, Sengupta SM, Labbe A, Grizenko N, Joober R. DRD3 Gene and ADHD: A Pharmacological-Behavioural Genetic Study. *Neuromolecular Med.* déc 2018;20(4):515-24.
110. Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry.* 1 juill 2000;5(4):396-404.
111. Thakur GA, Grizenko N, Sengupta SM, Schmitz N, Joober R. The 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene and short term behavioral response to methylphenidate in children with ADHD. *BMC Psychiatry.* 22 juin 2010;10(1):50.
112. Elsayed NA, Yamamoto KM, Froehlich TE. Genetic Influence on Efficacy of Pharmacotherapy for Pediatric Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Overview and Current Status of Research. *CNS Drugs.* avr 2020;34(4):389-414.
113. Labbe A, Liu A, Atherton J, Grizenko N, Fortier MÈ, Sengupta SM, et al. Refining psychiatric phenotypes for response to treatment: contribution of LPHN3 in ADHD. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* oct 2012;159B(7):776-85.

114. Park S, Kim BN, Cho SC, Kim JW, Kim JI, Shin MS, et al. The metabotropic glutamate receptor subtype 7 rs3792452 polymorphism is associated with the response to methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* mai 2014;24(4):223-7.
115. Kim JI, Kim JW, Park JE, Park S, Hong SB, Han DH, et al. Association of the GRIN2B rs2284411 polymorphism with methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol (Oxf).* août 2017;31(8):1070-7.
116. Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M. Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology.* déc 2009;57(7-8):731-3.
117. Johnson KA, Barry E, Lambert D, Fitzgerald M, McNicholas F, Kirley A, et al. Methylphenidate side effect profile is influenced by genetic variation in the attention-deficit/hyperactivity disorder-associated CES1 gene. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* déc 2013;23(10):655-64.
118. Bruxel EM, Salatino-Oliveira A, Genro JP, Zeni CP, Polanczyk GV, Chazan R, et al. Association of a carboxylesterase 1 polymorphism with appetite reduction in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate. *Pharmacogenomics J.* oct 2013;13(5):476-80.
119. Ramoz N, Boni C, Downing AM, Close SL, Peters SL, Prokop AM, et al. A haplotype of the norepinephrine transporter (Net) gene Slc6a2 is associated with clinical response to atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* août 2009;34(9):2135-42.
120. Yang L, Qian Q, Liu L, Li H, Faraone SV, Wang Y. Adrenergic neurotransmitter system transporter and receptor genes associated with atomoxetine response in attention-deficit hyperactivity disorder children. *J Neural Transm.* juill 2013;120(7):1127-33.
121. Fang Y, Ji N, Cao Q, Su Y, Chen M, Wang Y, et al. Variants of Dopamine Beta Hydroxylase Gene Moderate Atomoxetine Response in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1 oct 2015;25(8):625-32.
122. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and Clinical Response to Atomoxetine in Children and Adolescents With ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* févr 2007;46(2):242-51.
123. Trzepacz PT, Williams DW, Feldman PD, Wrishko RE, Witcher JW, Buitelaar JK. CYP2D6 metabolizer status and atomoxetine dosing in children and adolescents with ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* févr 2008;18(2):79-86.
124. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYTOCHROME P450 (CYP) 2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2019;106(1):94-102.
125. Stein MA, Waldman I, Newcorn J, Bishop J, Kittles R, Cook EH. Dopamine Transporter Genotype and Stimulant Dose-Response in Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1 juin 2014;24(5):238-44.
126. Wehry AM, Ramsey L, Dulemba SE, Mossman SA, Strawn JR. Pharmacogenomic Testing in Child & Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. 2019;15.
127. Joensen B, Meyer M, Aagaard L. Specific genes associated with adverse events of methylphenidate use in the pediatric population: A systematic literature review. *J Res Pharm Pract.* 2017;6(2):65.
128. Kim JW, Sharma V, Ryan ND. Predicting Methylphenidate Response in ADHD Using Machine Learning Approaches. *Int J Neuropsychopharmacol.* oct 2015;18(11):pyv052.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Version du Serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le Bulletin de l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n°4)

« 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. »

Noé LASSIS

Soutenu le 15 septembre 2022

Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité et Pharmacogénétique : revue de la littérature

Résumé : Le Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité est un trouble du neurodéveloppement fréquent, caractérisé par des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. Le méthylphénidate est le traitement le plus souvent prescrit dans le monde dans cette pathologie. S'il est le seul traitement ayant l'autorisation de mise sur le marché en France, d'autres traitements, stimulants ou non, sont disponibles dans les autres pays. De nombreuses études et méta-analyse indépendantes ont évalué le MPH comme sûr et efficace pour réduire les différents symptômes du trouble. Cependant, selon les patients, les profils de réponse et de tolérance peuvent considérablement varier. En effet, 30% des patients ne vont pas répondre au traitement et des effets indésirables graves peuvent survenir dans 3% des cas. Dans d'autres spécialités médicales, des progrès dans la prédiction de la réponse ont été obtenus grâce à la pharmacogénétique, branche de la pharmacologie étudiant l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux. Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études de pharmacogénétique ont été réalisées dans le TDAH avec les gènes impliqués dans sa physiopathologie. L'objectif à terme étant une médecine « de précision », c'est à dire adapter la prescription à chaque patient afin d'assurer l'efficacité et la sécurité d'emploi des traitements et améliorer leur qualité de vie.

Mots clés : TDAH, pharmacogénétique, pharmacogénomique, méthylphénidate, atomoxétine, SLC6A3, DRD4

Discipline administrative : Psychiatrie

Directeur de thèse : Docteur Erica Martins

UFR DES SCIENCES MEDICALES, UNIVERSITE DE BORDEAUX