



HAL
open science

TSA et TDAH : comorbidités ou diagnostic différentiel ?

Alejandra Brage Garcia

► **To cite this version:**

Alejandra Brage Garcia. TSA et TDAH : comorbidités ou diagnostic différentiel ?. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04784467

HAL Id: dumas-04784467

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04784467v1>

Submitted on 15 Nov 2024

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE

Année 2023/2024

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le

par

Brage Garcia Alejandra

Né(e) le 19/04/1992 à Ferrol

TSA et TDAH : comorbidités ou diagnostic différentiel ?

Président du jury : Madame le Professeur Priscille GERARDIN

Membres du jury : Madame le Professeur Gisèle APTER

Madame le Docteur Silvia CESANO

Directeur de thèse : Madame le Docteur Heloise YOUNG

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 – 2024
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Mourad OULD SLIMANE	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire

Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Frédéric ROCA	HCN	Médecine Gériatrique
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mme Ivana DABAJ	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte DESPREZ	HCN	Physiologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud ROTHARMEL	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie ROUSSEL	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul BILLOIR (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHYOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie

Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale
Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine Générale
Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine **BILLET** UFR Médecine Générale
Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale
Mme Laëtitia **BOURDON** Médecine Générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale
Mme Ségolène **GUILLEMETTE** UFR Médecine Générale
Mr Frédéric **RENOU** UFR Médecine Générale
Mme Charlotte **SIEFRIDT** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire
(UMR 1079)Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Loïc MARTIN	Sciences Rééducation et
RéadaptationMr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine DEHEINZELIN	Orthophonie
Mme Séverine ROBERT	Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du

Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements :

A Rabeb, pour ta compagnie et pour ton énorme soutien au cours de ces années. Mon plus grand pilier, tu m'as toujours encouragé et aidé à retrouver le meilleur de moi.

A mes parents parce que sans votre soutien et vos sacrifices je ne serai jamais arrivée là, pour votre immense amour inconditionnel et toutes les valeurs que vous m'avez apporté, pour m'avoir toujours encouragé dans ce long parcours.

A mon parrain, pour m'avoir encouragé à choisir cette spécialité, tu m'as toujours inspiré avec ton exemple.

A Mari Carmen, pour notre amitié qui est devenue de plus en plus forte au fil de ces années et pour ton énergie positive qui me fait tellement de bien.

A mon groupe d'amies espagnoles, mon petit morceau d'Espagne à Rouen.

A mes cointernes, pour tous les jolies moments vécus ensemble qui seront inoubliables.

Aux membres du jury pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury et pour m'avoir permis de découvrir la pédopsychiatrie, pour votre soutien tout au long de mon parcours avec vos conseils et votre accueil, veuillez trouver ici une marque de mon respect et de ma gratitude.

PLAN

- I. Introduction
- II. Trouble du neurodéveloppement (TND)
 1. Définitions
 2. Étiologies des TND
 3. La génétique dans les TND
- III. Trouble du spectre de l'autisme (TSA)
 1. Évolution du concept de TSA et historique
 2. Prévalence
 3. Diagnostic
 4. Traitement
 5. TSA et comorbidité
 6. Profil neuropsychologique / cognitif TSA (à créer ? J'ai mis les deux ensemble)
- IV. TDAH
 1. Évolution du concept du TDAH et historique
 2. Prévalence
 3. Diagnostic du TDAH
 4. Traitement
 5. TDAH et comorbidité
- V. Similitudes TDAH et TSA dans la neuroimagerie
- VI. Discussion
 1. Comorbidité TSA et TDAH
 2. Diagnostic différentiel clinique entre le TSA et TDAH
 3. Les échelles diagnostiques et leurs limites dans le diagnostic différentiel
- VII. Cas cliniques
 1. Cas clinique numéro 1

2. Cas clinique numéro 2

VIII. Conclusion

I. INTRODUCTION

Les troubles du neurodéveloppement (TND) sont un ensemble d'affections qui apparaissent précocement, pendant la période de développement. Les TND peuvent se définir comme un trouble affectant le processus de développement cérébral, conduisant à des retards ou des déficits dans le fonctionnement personnel, social, scolaire et professionnel. Ils comprennent, la déficience intellectuelle (DI), les troubles de la communication, le trouble du spectre autistique (TSA), le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), et les troubles moteurs (coordination, exécutifs (1) Les taux élevés de comorbidité entre ces troubles suggèrent une interrelation, validant leur regroupement diagnostique et l'importance de les considérer ensemble pour une meilleure prise en charge (2). Souvent, deux ou plusieurs de ces troubles sont observés en concomitance (3). En effet, plusieurs études ont montré par exemple que de 22 % à 83 % des enfants avec TSA remplissent les critères diagnostiques pour un TDAH, et inversement, on retrouve que 30 % à 65 % des enfants avec un TDAH présentent des symptômes cliniquement significatifs de TSA (4). Les handicaps intellectuels ou de langage, bien qu'ils ne fassent pas partie des critères diagnostiques du TSA, sont souvent associés et doivent être spécifiés lors du diagnostic. Compte tenu des taux élevés de comorbidité observés entre les divers troubles du neurodéveloppement, il devient essentiel d'explorer plus en profondeur les interactions spécifiques entre le trouble du spectre de l'autisme (TSA) et le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) qui présentent des taux particulièrement élevés de comorbidités. Le TDAH et le TSA en plus de présenter des chevauchements cliniques importants (5), partagent également des

facteurs de risque génétiques, biologiques et environnementaux, ce qui rend leur étude conjointe particulièrement intéressante pour comprendre l'impact de leur comorbidité sur la sévérité des symptômes et la prise en charge des patients. Une telle investigation permettrait de mieux comprendre la nature de ces interactions et d'identifier les mécanismes sous-jacents qui contribuent à la complexité clinique de ces deux troubles lorsqu'ils coexistent. (5)

Ainsi, cette thèse se propose d'explorer en profondeur les différences et similitudes cliniques entre le trouble du spectre de l'autisme (TSA) et le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). L'objectif principal sera de mettre en lumière les différences ainsi que les similitudes entre ces deux troubles, en s'appuyant sur une analyse rigoureuse des données cliniques disponibles et en cherchant à mieux comprendre les implications diagnostiques et thérapeutiques de ces comparaisons. Ces réflexions cliniques seront illustrées par quelques cas cliniques.

II. LES TROUBLES DU NEURODEVELOPPEMENT

L'origine du concept de trouble développemental en psychiatrie est apparue pour la première fois en 1820 dans le livre d'Étienne Jean Georget, un étudiant de Philippe Pinel. (2) Les troubles du neurodéveloppement (TND) ont été inclus pour la première fois dans le DSM-III (6) sous la même catégorie que le trouble autistique, alors dénommée « Troubles diagnostiqués pour la première fois dans l'enfance

ou l'adolescence ». Plus tard, les TND sont devenus une catégorie de troubles plus globale dans le DSM-5 (2) (3)

Les troubles du neurodéveloppement affectent le développement cérébral et sont caractérisés par une large variabilité génétique et clinique. Ils se manifestent par une altération dans l'acquisition de différentes étapes développementales au niveau cognitif, moteur et émotionnel. Ils affectent près de 3 % des enfants dans le monde et présentent une hétérogénéité étiologique, conduisant à des altérations cognitives, de la communication, du comportement adaptatif et des habilités psychomotrices (3).

Les TND sont plus fréquemment diagnostiqués chez les garçons que chez les filles. En effet, on observe un ratio de 4:1 garçons pour filles pour le diagnostic de TSA ; 2:1 pour le TDAH ; et 1,6:1 et 1,2:1 pour la DI moyenne et sévère, respectivement(2) (4). L'hétérogénéité clinique des TND reflète également l'hétérogénéité génétique, rendant crucial le défi de lier le phénotype au génotype des TND (2).

Il est établi que la DI, le TDAH et le TSA partagent des allèles génétiques communs avec un risque spécifique, ainsi qu'avec des troubles comme la schizophrénie. Le nombre de copies de variants (CNV) associés à la DI est plus élevé chez les patients schizophrènes. Ainsi, les troubles du neurodéveloppement (TND) sont maintenant mieux compris comme faisant partie d'un spectre continu plutôt que comme des troubles complètement distincts. Cette vision permet d'intégrer les nombreuses connexions et similitudes entre ces troubles, mettant en avant que les symptômes peuvent varier en intensité et en forme, plutôt que de s'inscrire dans des catégories rigides et séparées (2) (3). Les auteurs ont ainsi proposé l'hypothèse d'un gradient neurodéveloppemental, dans lequel les troubles sont classifiés par rapport à la sévérité du handicap, comme par exemple, l'âge de début pour chacun des troubles, la sévérité associée au déficit cognitif ou la persistance du déficit (2). Ce modèle de continuum

neurodéveloppemental est basé sur des facteurs de risque génétiques et environnementaux communs et pourrait prédire de l'existence des mécanismes pathogéniques qui se chevauchent. (2)

III. Étiologies des TND

Il existe plusieurs facteurs de risque environnementaux que l'on peut diviser en 3 groupes :

- Les facteurs de risque chimiques : prise de substances pendant la grossesse comme le valproate, thalidomide ou l'alcool peuvent entraîner des affections du système nerveux central.
- Les facteurs de risque physiopathologiques : souffrance périnatale, prématurité sévère ou des encéphalites précoces peuvent de même être à la base du développement de ce trouble.
- Les facteurs socioéconomiques : Age parental élevé, situation socioéconomique précaire... (7)(8).

Pour aborder la dimension génétique dans le développement des troubles neurodéveloppementaux (TND), il est essentiel de considérer l'influence des facteurs héréditaires qui contribuent de manière significative à la variabilité et à la manifestation de ces conditions.

Des recherches récentes ont mis en évidence l'existence de traits communs entre le TSA et le TDAH suggérant qu'ils pourraient partager un phénotype commun. Ces similarités cliniques indiquent que ces deux troubles ne sont pas totalement distincts, mais qu'ils pourraient être liés par de facteurs de risque génétiques, environnementaux et neurobiologiques communs (9). Cette découverte souligne l'importance

d'étudier les mécanismes sous-jacents partagés pour mieux comprendre l'étiologie et le traitement des deux conditions.

Par ailleurs, il est bien établi que les deux phénotypes présentent une héritabilité élevée entre 70 et 80% parmi les deux phénotypes ce qui indique que la génétique joue un rôle significatif dans leur développement. Cependant, malgré cette forte composante héréditaire, les chercheurs n'ont pas encore réussi à identifier une variation génétique spécifique qui pourrait établir un lien direct entre ces deux troubles.

Cela suggère que la relation entre ces conditions pourrait être plus complexe qu'une simple correspondance génétique. Toutefois, des avancées récentes dans l'examen du génome ont permis de faire une découverte importante : une augmentation des variations du nombre de copies (CNV) dans certains loci génomiques a été observée chez des patients atteints de TDAH, de TSA, de déficience intellectuelle et de schizophrénie(10). Cette découverte est particulièrement significative car elle indique l'existence potentielle d'une base génétique commune entre ces troubles, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour comprendre les mécanismes sous-jacents qui les relient. Ces résultats renforcent l'idée que, bien que les manifestations cliniques de ces troubles puissent être différentes, ils pourraient partager des processus génétiques similaires, ce qui pourrait expliquer pourquoi ils sont souvent comorbides ou présentent des caractéristiques cliniques qui se chevauchent. Ainsi, Girirajan et al. ont montré que les CNV de l'ADN sont positivement corrélés à la gravité des troubles neurodéveloppementaux, étant plus fréquent dans les déficiences intellectuelles (DI) que dans les troubles du spectre autistique (TSA), et plus important dans les TSA avec DI que chez les enfants sans DI (12)

. Également, Kirov et al. ont montré que le fardeau des grandes CNV rares impliquées dans les troubles neurodéveloppementaux est plus important

dans les cas avec retard de développement, autisme ou malformations congénitales que dans la schizophrénie (13). L'enrichissement en mutations rares semble être corrélé au degré d'atteinte cognitive à la fois entre et au sein des groupes diagnostiques. Néanmoins, des CNV pathogènes et des variantes rares codantes sont retrouvées dans les TSA et la schizophrénie, sans atteinte cognitive majeure (13). Des CNV pathogènes sont également retrouvées chez des individus avec des atteintes cognitives subtiles mais sans diagnostic neurodéveloppemental (12).

L'architecture génétique du TSA est donc extrêmement diversifiée, avec des contributions provenant d'allèles (régions variantes au sein d'un gène dont un individu possède deux copies, une héritée de chaque parent) de fréquences variées. Les modèles d'héritage les plus courants des allèles associés au TSA sont de type variant dominant, tandis que les modèles d'héritage récessif sont rares, et les modèles d'héritage liés au chromosome X ou de novo sont très rares. Les types de variants peuvent inclure de grands réarrangements chromosomiques, des variants du nombre de copies de l'ADN (CNV), de petites insertions/délétions (indels) et des variants à un seul nucléotide (SNV). Bien que de nombreux variants aient été associés au TSA, il est difficile de les relier à la physiopathologie de ce trouble. La principale catégorie de risque génétique pour le TSA représente environ 50 % du risque total et proviendrait de variants communs à effet additif (type de variante génétique où les effets de chaque allèle s'additionnent de manière linéaire pour influencer un trait particulier), dont la quasi-totalité reste encore à découvrir.

Un autre 5 à 10 % du risque génétique est estimé provenir de variants rares hérités et de novo, laissant 40 % du risque génétique actuellement indéterminé. Le séquençage complet du génome (Whole-Genome-

Sequencing ou WGS) de familles complexes à venir pourrait considérablement étendre nos connaissances et notre compréhension de la dimension génétique du TSA (9). La population de patients présentant un TSA est donc très hétérogène d'un point de vue génétique et phénotypique. Son héritabilité est élevée, avec des estimations de 50 % à 90 %, et le taux de récurrence entre les faux jumeaux est proche de 20 % (2). Environ 100 gènes et régions génomiques ont été associés au TSA, et environ 800 gènes ont été suggérés comme jouant un rôle dans ce trouble. Les variants pathologiques sont très probablement la cause ou contribuent au TSA dans 40 % des cas (2).

La délétion 22q11.2 fait partie des CNVs qui confèrent un risque pour le développement de symptômes s'intégrant dans un TDAH, un TSA, une anxiété, un trouble de l'humeur et une schizophrénie, ainsi que des déficits cognitifs (10). Par ailleurs, la duplication 22qDUP confère également un risque pour le développement de symptômes s'intégrant dans un TSA, une déficience intellectuelle et plus particulièrement pour le développement de psychose (14). Il a également été mis en évidence que les gènes synaptiques tels que neuroligin 3 (NLGN3), NLGN4X, neurexin 1 (NRXN1) et SH3, ainsi que les domaines à répétitions ankyrine multiples 3 (SHANK3) ont été impliqués dans la psychopathologie du TSA (9).

Plusieurs études ont montré que l'altération de la connectivité neuronale est la théorie la plus courante pour expliquer la pathogenèse des TSA. Ainsi, il a été documenté chez les patients présentant un TSA, un nombre irrégulier de neurones ainsi qu'une croissance anormale du cerveau et du crâne, possiblement dues à des mécanismes de taille de synapse déficients (15)(16)(13).

IV. Trouble du Spectre Autistique

1. Évolution du concept de TSA et historique

Au début des années 1800, l'intérêt pour la pédopsychiatrie s'accroît, et les continuités entre les troubles mentaux de l'enfance et ceux de l'âge adulte commencent à être reconnues. Vers la fin du siècle, les efforts pour classifier les maladies mentales s'intensifient, aboutissant à la reconnaissance de la démence précoce (aujourd'hui connue sous le nom de schizophrénie) et de la maladie maniaco-dépressive (trouble bipolaire). Ces diagnostics sont progressivement appliqués aux enfants, ce qui, par la suite, complique la distinction des symptômes et retarde la reconnaissance de l'autisme infantile comme une catégorie diagnostique distincte (17).

Cette complexité diagnostique prévalente met en évidence le besoin d'une expertise spécialisée, ce qui conduit à des initiatives comme celle de Leo Kanner, recruté par l'Hôpital de Johns Hopkins pour établir un lien entre la psychiatrie et la pédiatrie. Il est l'auteur du premier ouvrage de référence en pédopsychiatrie et, en 1943, publie un article intitulé « Troubles Autistiques du Contact Affectif » où il décrit 11 cas d'enfants qu'il considère incapables de développer des interactions sociales(18). Ses descriptions s'inscrivent dans une perspective développementale en s'inspirant des travaux de Gesell en 1934 (19) qui avait observé le sourire social des nourrissons quelques semaines après la naissance, étape cruciale dans le développement normal de l'enfant. Selon Kanner, en plus de caractéristiques autistiques, ces enfants présentent une « tendance à l'immuabilité », c'est-à-dire une difficulté à s'adapter aux changements de

leur environnement, se manifestant par une adhérence rigide aux routines ou des comportements stéréotypés. Il décrit également les stéréotypies motrices « hand flapping » (17). Cependant, Kanner ne reconnaît pas les problèmes de communication comme une caractéristique essentielle pour le diagnostic d'autisme. Sur le plan du langage, il note une absence de langage chez certains sujets ou des troubles du langage chez d'autres (écholalie, langage très littéraire et difficultés à utiliser les pronoms).(20) Certains aspects de la description de Kanner ont été contribué à la confusion entre schizophrénie et l'autisme en partie parce que le concept de « pensée autistique » avait déjà été associé à la schizophrénie des années auparavant. En conséquence, durant les années 1950 et 1960, l'autisme était souvent considéré comme une forme infantile de psychose ou de schizophrénie(18). Ce n'est qu'en 1972, grâce aux études phénoménologiques de Kolvin et Rutter, qu'il a été clairement établi que l'autisme se distingue de la schizophrénie par son apparition précoce, ses caractéristiques cliniques spécifiques et ses antécédents familiaux(21). D'un autre coté Kanner avait l'impression que les enfants autistes avaient un potentiel intellectuel normal car ils réussissaient bien certaines parties des tests de QI (activités de mémorisation), alors que dans d'autres domaines, comme le langage ou la pensée symbolique, ils avaient de grandes difficultés (22). Kanner croyait que si ces enfants réussissaient dans certains domaines, ils pourraient également réussir dans d'autres, ce qui indiquerait un fonctionnement normal. Il a fallu de nombreuses années pour que les psychologues reconnaissent que, chez les enfants avec un TSA (Trouble du Spectre Autistique), la grande variabilité dans le développement des compétences est la norme, et que leurs faibles performances aux tests étaient davantage dues à des limitations développementales qu'à de l'opposition. Les scores globaux de QI, bien

qu'ils reflètent une moyenne de compétences très variées, se situent souvent dans la plage de la déficience intellectuelle. (22)

Kanner remarqua également l'absence d'indicateurs physiques ou de dysmorphies chez les enfants porteurs d'autisme. Dans ses premières descriptions, il mentionnait des parents bien éduqués et socialement accomplis, ce qui a conduit, dans les années 1950 et 1960, à l'idée que l'autisme était un trouble associé aux classes sociales élevées. Cette perception a amené Bettelheim, en 1967, à développer la théorie des "mères réfrigérateur", selon laquelle l'autisme était causé par un manque de chaleur maternelle 20,23. Cependant, Kanner s'opposait vigoureusement à ces théories psychologiques qui blâmaient les mères pour l'autisme(24). D'autres études montreront plus tard que l'autisme peut être observé dans d'a(25). En 1956, Kanner et son collègue, Leon Eisenberg, considéraient tous deux le trouble comme étant une résultante de l'interaction gène-environnement(26).

Après la mise en place d'un suivi médical des enfants avec TSA, il devient clair que ces enfants présentent un risque accru d'épilepsie et de certaines conditions génétiques (27). Dans les années 70, les premières études chez des jumeaux suggèrent ainsi une forte prédisposition génétique dans le TSA.

En 1978, l'approche diagnostique de Rutter influence de manière significative le DSM III. Dans son modèle, le début des difficultés doit être constaté tôt dans le développement et inclure les problèmes sociaux (pas seulement dus à la déficience intellectuelle), les difficultés de langage ou l'absence de discours (non plus dues à la déficience intellectuelle), et les comportements inhabituels et rigidités déjà remarqués par Kanner, en référence à la tendance à l'immuabilité (28).

La société nationale pour les enfants autistes (organisation américaine destinée à la sensibilisation et à l'information du grand public à l'autisme), fondée en 1965 par Bernard Rimland, Ivar Lovaas, Ruth C. Sullivan ainsi que des parents d'enfants présentant un TSA (29) met l'accent sur d'autres caractéristiques comme des particularités sensorielles en lien avec l'environnement (20). En 1980, l'autisme infantile est reconnu officiellement comme un diagnostic à part entière dans le DSM III (6) sous le terme de trouble envahissant du développement. Une nouvelle catégorie est créée pour classer les cas remplissant les critères de l'autisme infantile à un stade précoce du développement, désignée sous le nom d'autisme infantile résiduel (17). La reconnaissance de l'autisme en tant que trouble à part entière a marqué une avancée majeure dans le diagnostic et la prise en charge des patients. Toutefois, certains aspects ont soulevé des préoccupations. Par exemple, la notion d'autisme "résiduel" ignorait la persistance des difficultés à long terme. L'approche globale, monolithique et rigide, exigeait que tous les critères soient remplis, sans tenir compte des évolutions développementales et des progrès pouvant survenir ultérieurement. Par conséquent, plusieurs modifications ont été apportées lors de la révision du DSM III. Publiés en 1987 (30), ces changements consistent tout d'abord par renommer l'« autisme infantile » en « trouble autistique ». De plus, seize critères diagnostiques détaillés sont ajoutés, divisés en trois domaines de dysfonctionnement : déficit qualitatif dans l'interaction sociale réciproque, communication et intérêts restreints. Afin de poser le diagnostic, huit critères devaient être remplis, dont au moins deux dans le domaine des interactions sociales et un dans chacun des autres domaines (30). Les améliorations apportées de par la moins grande rigidité dans les critères diagnostiques et de par une attention accrue à l'évolutivité des symptômes et au développement ont entraîné, cependant, une

augmentation des faux positifs (31). En outre, il existait des différences notables entre l'approche du DSM-III et celle de la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies) (32). En effet, la CIM-10, plus extensive sur le plan descriptif et diagnostique, adoptait une approche conceptuelle distincte pour l'autisme et les autres troubles. Par contraste, le DSM-III utilisait un seul volume pour la recherche et les applications cliniques, tandis que la CIM-10 se présentait en deux volumes : l'un consacré aux critères de recherche et l'autre à la description clinique. De plus, d'autres différences, comme les approches des comorbidités, étaient également présentes. Ainsi, l'interprétation des études internationales était compliquée par les divergences diagnostiques entre la CIM-10 et le DSM-III-R (32). Afin de rendre ces deux systèmes de classification comparables, il a été nécessaire de porter attention aux points de controverse, tels que l'inclusion d'autres troubles, comme le syndrome d'Asperger, comme faisant partie des troubles autistiques (33).

Ce trouble, décrit par Asperger en 1944, s'appuie sur la description clinique d'un groupe de garçons présentant un déficit social accompagné de problèmes moteurs, mais avec de bonnes compétences verbales (25). En outre, Asperger mentionne d'autres particularités, telles que la maladresse motrice, la précocité verbale et une histoire familiale positive, qui diffèrent significativement de la description initiale faite par Kanner. Ce syndrome a ensuite été inclus dans le DSM-IV et la CIM-10. Par ailleurs, une catégorie spéciale a été créée dans le DSM-IV, sous l'influence de la CIM-10, pour classer d'autres troubles partageant certaines caractéristiques avec l'autisme, appelée PDD-NOS (troubles envahissants du développement non spécifiés autrement), comprenant des conditions comme le syndrome de Rett. Cliniquement, le PDD-NOS a offert une précieuse souplesse diagnostique, permettant ainsi une prise en charge plus large et plus adaptée des personnes présentant des

symptômes du spectre autistique (17). Avec l'apparition du DSM-5 en 2013, la catégorie encadrant les troubles envahissants du développement (PDD) a été éliminée, de même que le syndrome d'Asperger. L'objectif de ces changements était de recentrer le diagnostic du trouble du spectre de l'autisme (TSA) sur deux critères principaux : les déficits dans la communication sociale et les comportements stéréotypés, répétitifs, ainsi que les activités ou intérêts restreints. En conséquence, une nouvelle catégorie a été introduite dans le DSM-5 : le trouble de la communication sociale, défini par des difficultés pragmatiques et des problèmes dans l'utilisation du langage verbal et non verbal dans les contextes sociaux, a été différencié du TSA (20). Cette distinction a permis de créer une nouvelle catégorie diagnostique pour les enfants qui ne remplissent pas tous les critères du TSA, mais qui présentent une dysfonction dans la communication sociale (34).

Pour poser un diagnostic, il est essentiel de prendre en compte les critères diagnostiques mentionnés précédemment, à savoir les troubles de la communication sociale ainsi que les comportements restreints et répétitifs, qui peuvent varier en termes de sévérité d'un individu à l'autre. Par ailleurs, il est important de souligner que le diagnostic d'autisme peut être établi dès l'âge de 18 à 24 mois, car c'est à cette période que les symptômes caractéristiques commencent à se distinguer du développement typique et d'autres retards ou conditions développementales (35).

1. PREVALENCE DU TSA

Les estimations de la prévalence de l'autisme sont cruciales pour orienter les politiques publiques, sensibiliser la population et établir des priorités de recherche. Actuellement, 1 enfant sur 100 dans le monde est diagnostiqué avec un trouble du spectre de l'autisme (TSA). Cette prévalence, en constante augmentation, varie considérablement selon les groupes sociodémographiques. Ces variations reflètent à la fois les changements dans la définition de l'autisme, ainsi que les différences méthodologiques et contextuelles des études de prévalence (35).

Les avancées dans la recherche sur l'autisme ont suivi de près les progrès réalisés dans les politiques de santé internationales. Ces réponses résultent d'une prise de conscience mondiale accrue. Par ailleurs, la mobilisation des organisations en faveur des droits des personnes présentant un TSA a également contribué à l'amélioration des diagnostics, prises en charge et accompagnement des patients et de leurs familles. Par ailleurs, une partie de l'augmentation de la prévalence au fil du temps semble expliquée par des changements dans l'exposition aux facteurs de risque environnementaux (35).

Il est bien établi que l'autisme est majoritairement associé au sexe masculin (36) avec un sexe ratio admis de 4 garçons pour 1 fille. Cette observation a conduit à l'hypothèse d'un « effet protecteur chez les filles », suggérant que les filles nécessiteraient une influence génétique ou environnementale plus forte pour manifester le même degré de sévérité des symptômes de TSA que les garçons. Cet « effet protecteur » implique également que, lorsqu'elles sont diagnostiquées avec un TSA, les filles sont plus susceptibles de présenter un phénotype plus sévère (35).

Certaines études attribuent ces différences entre les sexes à des biais diagnostiques et à une recherche historiquement orientée vers les garçons, avec des échantillons à prédominance masculine (37). Il a été mis en avant que trois facteurs principaux sont associés à un diagnostic plus précoce : le sexe masculin, la présence d'une déficience intellectuelle (QI < 70) et la régression développementale. En outre, plusieurs études ont souligné qu'en l'absence de déficit intellectuel ou de comportements problématiques, les filles avec un TSA sont moins susceptibles d'être diagnostiquées que les garçons, même lorsqu'elles présentent le même impact fonctionnel (38). Krakowski et al. ont observé chez les filles moins d'intérêts restreints ainsi que moins d'hyperactivité et d'impulsivité, et suggèrent que ces caractéristiques pourraient être liées au genre (39).

2. DIAGNOSTIC du TSA

Le diagnostic du trouble du spectre de l'autisme (TSA) est principalement clinique. Parmi les signes d'alerte chez le jeune enfant, on peut citer l'absence de contact visuel, de réponse au prénom, d'attention conjointe, de partage, et de pointage. De plus, l'absence de babillage à 12 mois ou la perte du langage et des compétences sociales (comme faire coucou ou dire au revoir) sont des indicateurs importants devant faire rechercher un TSA et ses diagnostics différentiels (40). L'absence de mots à 18 mois et au-delà, ainsi que l'absence d'association de mots (non écholaliques) à 24 mois, sont également préoccupants (41).

L'utilisation des critères diagnostiques du DSM-5, peut suffire à poser un diagnostic d'autisme sans utilisation d'autres critères (1). Cependant, d'autres outils diagnostiques peuvent être utilisés pour affiner ce diagnostic. Ainsi, en présence de signes d'alerte, le M-CHAT, une échelle

de dépistage, peut être utile. De même, le Social Communication Questionnaire (SCQ) est un questionnaire de dépistage conçu pour identifier les troubles du spectre autistique chez les enfants, composé de 40 questions à remplir par les parents ou tuteurs. Pour les enfants de 6 à 17 ans, l'Autism Screening Questionnaire (ASSQ) comprend 27 questions à remplir par les parents et/ou les enseignants (40).

Une fois la suspicion diagnostique confirmée, d'autres échelles peuvent aider à évaluer la symptomatologie du TSA. Ainsi, l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) est un entretien semi-structuré mené par un personnel formé, destiné aux proches du patient. Enfin, l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) est une échelle d'évaluation semi-structurée et principalement observationnelle, qui évalue les patients à travers des jeux et des interactions structurées et prédéfinies (42).

3. TRAITEMENT

La thérapie génique est explorée comme un traitement potentiel pour le TSA, mais les résultats sont encore préliminaires. Récemment, des études précliniques sur des formes monogéniques du TSA, causées par des mutations dans un seul gène, ont rapporté des résultats encourageants, impliquant à la fois le remplacement et la suppression de gènes. Toutefois, l'application de ces approches au TSA polygénique reste incertaine et nécessitera une compréhension beaucoup plus approfondie de l'étiologie complexe de ce trouble. Par ailleurs, bien que l'édition du génome soit envisagée comme un autre traitement futuriste potentiel, elle est encore loin d'être applicable en clinique, et ses implications éthiques et pratiques doivent être soigneusement évaluées ((13,43,44).

3. COMORBIDITE ET TSA

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est aujourd'hui considéré comme une entité unique, bien que la variabilité interindividuelle demeure. Bien que la classification du DSM-5 ait permis de poser plusieurs diagnostics comorbides au TSA et de spécifier des caractéristiques telles que le type d'apparition, l'évolution clinique, les facteurs étiologiques, les capacités intellectuelles et la sévérité des symptômes, elle ne capture pas pleinement la diversité des manifestations cliniques du TSA. Cette classification reconnaît l'importante hétérogénéité phénotypique et génétique observée chez les personnes atteintes de TSA. Cependant, malgré ces avancées, le DSM-5 tend encore à classer le TSA principalement comme un trouble de santé mentale, ce qui peut parfois négliger la notion de neurodiversité, ainsi que les variations importantes de présentation clinique, notamment entre les sexes. Cette approche peut limiter la reconnaissance et l'appréciation des différentes formes que le TSA peut prendre dans la population, en particulier chez les filles, dont les manifestations cliniques sont souvent sous-représentées ou mal comprises.

Les symptômes du trouble du spectre de l'autisme (TSA) partagent des similitudes avec ceux de nombreuses (10). Cependant, une évaluation clinique approfondie peut révéler des informations cruciales sur le sous-phénotype biologique d'un enfant avec autisme. La caractérisation précise de ces sous-phénotypes est essentielle pour améliorer les résultats cliniques et la qualité de vie des personnes concernées ainsi que de leurs familles. En effet, elle permet le développement de thérapies ciblées et multimodales, adaptées aux divers profils cliniques. De plus, une meilleure

compréhension des relations génotype-phénotype pourrait potentiellement améliorer la prédiction des réponses aux interventions comportementales, bien que les mécanismes sous-jacents restent encore partiellement compris.

L'évaluation d'une personne atteinte de TSA ne devrait pas se limiter au diagnostic établi par le DSM, mais inclure une caractérisation fine des profils cliniques et phénotypiques de chaque personne. Cela implique la réalisation d'une évaluation clinique détaillée, comprenant l'histoire médicale, l'examen physique, neurologique, et neuropsychologique, ainsi qu'une anamnèse neurodéveloppementale. Cette approche pourrait contribuer à identifier les pistes biologiques sous-jacentes au TSA, ainsi que les comorbidités ou complications médicales associées, bien que ces liens nécessitent encore des investigations supplémentaires pour être pleinement compris.

En ce qui concerne l'évaluation comportementale, les comportements répétitifs et restreints sont des éléments centraux de la définition du TSA. Cependant, ils sont souvent accompagnés de troubles du comportement, tels que l'agressivité dirigée vers soi-même ou vers autrui, et des crises clastiques.

Ces comportements, souvent perturbateurs ou agressifs, peuvent être déclenchés par divers facteurs sous-jacents, notamment l'anxiété, qui est courante chez les personnes atteintes de TSA et peut se manifester par une agitation, une irritabilité ou des crises de colère. Les troubles de l'humeur, tels que la dépression ou les troubles bipolaires, peuvent également exacerber ces comportements en modifiant l'état émotionnel de l'individu de manière imprévisible. Par ailleurs, les déficits de communication, particulièrement marqués chez les personnes non verbales ou avec un langage limité, peuvent entraîner des frustrations intenses lorsque ces individus sont incapables d'exprimer leurs besoins

ou sentiments, conduisant ainsi à des comportements d'automutilation ou d'agression envers autrui. De plus, les problèmes d'origine somatique, tels que la douleur ou l'inconfort physique causé par des troubles gastrointestinaux, des infections ou d'autres affections médicales non diagnostiquées, peuvent également déclencher ces comportements. Lorsque ces comportements ne sont pas correctement compris ou identifiés, il est possible qu'ils soient traités de manière symptomatique plutôt que causale. Cela peut conduire à une utilisation excessive de médicaments psychotropes, visant à contrôler les symptômes comportementaux sans nécessairement traiter la cause sous-jacente. Cette surmédication, bien que parfois nécessaire pour gérer des crises aiguës, comporte des risques importants, notamment des effets secondaires indésirables, une dépendance médicamenteuse, et avoir un impact sur la qualité de vie des patients. Il est donc crucial d'adopter une approche holistique et individualisée dans la prise en charge de ces comportements, en identifiant et en traitant les causes sous-jacentes plutôt qu'en se concentrant uniquement sur la suppression des symptômes.

Il est donc crucial de distinguer les comportements acquis et fonctionnels de ceux qui sont automatiquement renforcés et biologiquement motivés. Cette distinction est fondamentale pour déterminer si les troubles du comportement peuvent être traités par des thérapies comportementales ou s'ils nécessitent une approche pharmacologique.

Par ailleurs, l'évaluation neuropsychologique joue un rôle essentiel dans l'évaluation des fonctions cognitives, la détermination du profil cognitif global, l'identification des forces et des faiblesses spécifiques, et la compréhension des compétences sociales et communicationnelles, tant verbales que non verbales. Cette évaluation permet également de mieux comprendre l'impact des déficits cognitifs sur le fonctionnement quotidien,

contribuant ainsi à l'élaboration de stratégies d'intervention personnalisées (10).

L'épilepsie, une comorbidité fréquente chez les personnes atteintes de TSA, constitue un facteur de risque majeur pour le neurodéveloppement. Le seuil épileptogène est particulièrement élevé chez les patients avec autisme présentant une déficience intellectuelle, et les aberrations électriques corticales et les anomalies neurologiques sont courantes chez les enfants atteints de TSA, se manifestant parfois sous forme d'épilepsie ou, de manière sous-clinique, par une dysrégulation neuropsychologique (10).

Les troubles gastrointestinaux, tels que les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, et le reflux gastro-œsophagien, sont fréquemment observés chez les personnes atteintes de ce trouble(10). Ces problèmes digestifs peuvent avoir un impact significatif sur le bien-être général et le comportement des individus atteints. Par exemple, un déséquilibre du microbiote intestinal, qui correspond à une altération de la composition des bactéries intestinales, a été lié à une exacerbation des troubles du comportement, tels que l'irritabilité, l'anxiété, et l'agressivité. De plus, la malabsorption intestinale, peut conduire à des carences en vitamines et minéraux importants, tels que la vitamine D, la vitamine B12, le fer, et le zinc. Ces carences peuvent exacerber les troubles métaboliques, qui ont un impact sur le fonctionnement cérébral. En conséquence, ces déficits nutritionnels peuvent contribuer à des retards ou des déficits dans le neurodéveloppement, pouvant aggraver les symptômes autistiques. Ainsi, les troubles gastrointestinaux ne se limitent pas à des symptômes physiques isolés, mais sont profondément interconnectés avec les aspects neurodéveloppementaux du TSA. Une prise en charge adéquate des problèmes gastrointestinaux, incluant la

correction des déséquilibres microbiotiques et des carences nutritionnelles, peut donc non seulement améliorer la santé physique, mais aussi atténuer certains symptômes comportementaux et cognitifs associés à l'autisme. Cette approche globale souligne l'importance d'une évaluation et d'une intervention pluridisciplinaires pour les personnes atteintes de TSA.

Par ailleurs, les troubles du sommeil constituent une autre comorbidité très fréquente chez les enfants avec autisme. La prévalence des troubles du sommeil chez les patients présentant un TSA est estimée entre 44 % et 83 %. Ces troubles incluent des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes prolongés avec ou sans confusion, des terreurs nocturnes, du bruxisme, de l'énurésie, et des troubles du sommeil paradoxal (REM) (10). Ainsi, la dysfonction du rythme circadien, qui régule le cycle veille-sommeil, pourrait jouer un rôle crucial dans les troubles du sommeil fréquemment observés chez les patients atteints de TSA. Le rythme circadien est un processus biologique interne qui coordonne divers aspects du fonctionnement corporel, y compris le sommeil, en réponse aux signaux environnementaux comme la lumière. Chez les individus atteints de TSA, des altérations de ce rythme peuvent se manifester par des difficultés à s'endormir, des réveils nocturnes fréquents ou prolongés, et un sommeil globalement de moindre qualité. Des études ont mis en évidence des niveaux anormaux de mélatonine, une hormone clé régulant le sommeil, chez les personnes avec TSA(45). La mélatonine est normalement produite par la glande pinéale en réponse à l'obscurité, signalant au corps qu'il est temps de se préparer au sommeil. Cependant, chez certaines personnes atteintes de TSA, la production de mélatonine peut être réduite, retardée, ou anormalement régulée, ce qui perturbe leur capacité à maintenir un cycle de sommeil régulier. Ces anomalies peuvent entraîner une insomnie, exacerber la fatigue diurne, et aggraver les

difficultés de régulation émotionnelle et comportementale, déjà présentes dans le TSA.

En outre, les perturbations du rythme circadien peuvent affecter d'autres systèmes biologiques, tels que la régulation hormonale, l'immunité, et le métabolisme, augmentant ainsi la vulnérabilité à d'autres problèmes de santé. Les interactions complexes entre le rythme circadien, les niveaux de mélatonine, et les autres symptômes du TSA, comme l'anxiété et les troubles sensoriels, suggèrent que les troubles du sommeil ne sont pas simplement des symptômes secondaires, mais pourraient être profondément enracinés dans les mécanismes neurobiologiques du TSA. Par conséquent, une évaluation et une gestion ciblées des troubles du sommeil chez les personnes atteintes de TSA, incluant éventuellement des suppléments de mélatonine ou d'autres interventions visant à resynchroniser le rythme circadien, pourraient offrir des bénéfices significatifs pour améliorer non seulement la qualité du sommeil, mais aussi le fonctionnement général et la qualité de vie de ces patients. (46).

Évolution du concept du TDAH et historique

L'évolution du concept d'hyperactivité s'est développée progressivement, façonnée par des observations cliniques rigoureuses et systématiques réalisées sur plusieurs décennies. Ces observations ont permis de mieux comprendre les manifestations comportementales liées à l'hyperactivité, en identifiant des symptômes spécifiques tels que l'impulsivité, l'inattention et l'agitation motrice. Au fil des années, les cliniciens ont pu affiner leur compréhension de ces symptômes, les contextualiser dans le développement de l'enfant, et reconnaître la complexité du trouble. Cette

évolution a conduit à une conceptualisation plus nuancée de l'hyperactivité, tenant compte non seulement des variations individuelles, mais aussi des facteurs neurobiologiques et environnementaux qui influencent son expression. Ce processus a également permis de développer des critères diagnostiques plus précis et de mettre en place des approches thérapeutiques adaptées, basées sur une meilleure compréhension des différentes dimensions de l'hyperactivité.

Ainsi, dès le 18^e siècle, Sir Alexander Crichton a décrit des symptômes de distractibilité et d'impulsivité chez les enfants, qu'il a qualifiés d'« agitation mentale » ou d'« inattention morbide ». Il a souligné une incapacité à maintenir l'attention de manière constante, mais n'a pas mentionné spécifiquement l'hyperactivité (47). Ensuite, en 1902, Sir George Frederic Still a observé des enfants présentant un « défaut anormal du contrôle moral », caractérisé par une incapacité à réguler leurs actions en fonction du bien commun. Still a décrit 20 cas, principalement des garçons, pour lesquels le problème principal était un « délai de gratification ». Il a également noté que certains enfants, sans déficience intellectuelle, manifestaient une déficience du contrôle moral, qu'il a classifiée en fonction de l'association ou non à des maladies physiques telles que les tumeurs ou l'épilepsie(48).

Dans les années 1930 et 1940, les chercheurs ont attribué l'hyperactivité à des lésions cérébrales, pensant qu'elles étaient à l'origine des comportements déviants (49). En 1932, Franz Kramer et Hans Pollnow ont ainsi décrit l'hyperactivité motrice comme le symptôme central chez les enfants atteints de ce qu'ils ont appelé la « maladie hyperactive de l'enfance », insistant sur la nécessité de la distinguer des séquelles de l'encéphalite léthargique (50). Le premier traitement pharmacologique pour l'hyperactivité est apparu en 1937, lorsque Charles Bradley a utilisé la benzédrine chez des enfants présentant des troubles du comportement

et des difficultés d'apprentissage, observant une amélioration positive (51). En 1944, Leandro Panizzon a développé le méthylphénidate, un dérivé amphétaminique, marquant une avancée supplémentaire dans le traitement de l'hyperactivité (51).

Dans les années 1950 et 1960, le terme « dysfonctionnement cérébral minimal » a été utilisé pour décrire les enfants présentant de l'hyperactivité, de l'impulsivité et des difficultés d'attention, attribuées à un dysfonctionnement cérébral mineur (50). Cependant, ce terme a été critiqué plus tard pour son hétérogénéité et son manque de spécificité (51). Au cours des années 1960, le terme « réaction hyperkinétique de l'enfance » a été introduit, mettant l'accent sur l'hyperactivité, qui était jusqu'alors considérée comme une condition infantile transitoire (51). C'est en 1968 que la définition de l'hyperactivité a été incorporée pour la première fois dans le DSM-II (51) .

Dans les années 1970, le focus des cliniciens et des chercheurs s'est déplacé de l'hyperactivité vers le déficit d'attention (51). En 1980, avec la publication du DSM-III, le terme « déficit d'attention » a donc été intégré dans la dénomination du trouble, désormais appelé TDA (pour Trouble Déficitaire de l'Attention), classifié en deux sous-types : avec prédominance d'hyperactivité ou avec prédominance d'inattention. Les critères diagnostiques ont alors inclus la possibilité que les symptômes persistent jusqu'à l'âge adulte (52). En 1987, le DSM-III-R a éliminé la différenciation en sous-types, remplaçant le terme par un terme générique : TDAH(31)(6). En 1994, le DSM-IV a introduit une nouvelle catégorisation en trois types : prédominance inattentif, prédominance hyperactif, ou mixte (51). Le DSM-IV a également reconnu que les symptômes pouvaient persister à l'âge adulte, réfutant l'idée d'un trouble exclusivement infantile (DSM-IV-TR, 2000). Une différence majeure entre le DSM-III et le DSM-IV réside dans l'élargissement des critères

diagnostiques, permettant une meilleure reconnaissance du trouble tout en conservant l'exigence du critère d'apparition des symptômes avant l'âge de 7 ans.(31)

Le DSM-5, publié en 2013, introduit ensuite plusieurs modifications aux critères diagnostiques du TDAH. Parmi les changements notables, l'âge d'apparition des symptômes est repoussé à 12 ans, et le nombre de symptômes requis pour les adultes est ajusté. De plus, le DSM-5 a inclus des spécificateurs pour mieux décrire la sévérité et les caractéristiques des symptômes, tout en améliorant la reconnaissance des manifestations du TDAH chez les adultes. Ces modifications visaient à rendre le diagnostic plus flexible et adapté à une plus grande diversité de patients(1).

Malgré l'évolution du concept, Lange et Kraus (et al.) (51) soulignent que les symptômes associés au TDAH ne sont pas exclusifs à ce trouble, mais se chevauchent souvent avec d'autres comorbidités psychiatriques et d'autres troubles des apprentissages (51).

4. PREVALENCE

Selon Drechsler et al., la prévalence globale du TDAH chez les enfants et adolescents est estimée à environ 5 %, avec un pic atteignant 13 % chez les garçons âgés de 9 ans. En revanche, la prévalence chez les adultes est d'environ 2,8 %, avec des taux plus élevés observés dans les pays plus riches (53). Gerhard et al. estime que 57 % des individus ayant reçu un diagnostic de TDAH durant l'enfance, ainsi que 41 % des adultes présentant une histoire de symptômes sous le seuil du TDAH durant l'enfance, remplissent encore les critères diagnostiques du TDAH à l'âge

adulte. Concernant la prévalence globale, Gerhard et al., dans leur révision, ont identifié des études qui estiment la persistance du TDAH dans une fourchette allant de 19 % à 26-34 % (54).

Les variations observées dans les taux de prévalence pourraient être influencées par une désensibilisation et une déstigmatisation progressive du trouble, ainsi que par les modifications apportées aux critères diagnostiques du TDAH au fil du temps. Par ailleurs, le sexe ratio (55,56) a diminué, passant de 7,5 garçons pour 1 fille à 3:1 à l'âge scolaire, et de 8:1 à 1,6:1 chez les adolescents. Cette modification du sexe ratio est probablement en lien avec une meilleure reconnaissance des symptômes du TDAH chez les filles, qui restent quand même sous diagnostiqués (57).

Le TDAH demeure l'un des troubles neurodéveloppementaux les plus fréquents chez les enfants et les adolescents, nécessitant une attention continue pour améliorer le diagnostic et le traitement.

1. DIAGNOSTIC CLINIQUE DU TDAH

L'évaluation clinique du TDAH repose principalement sur un entretien familial approfondi, centré sur l'exploration des problèmes actuels, l'histoire développementale de l'enfant, ainsi que ses antécédents psychiatriques et médicaux. Il est également essentiel d'examiner le fonctionnement familial, les relations de l'enfant avec ses camarades, et son parcours scolaire. Cette évaluation doit être menée à l'aide d'outils standardisés d'entretiens semi-structurés, complétés par des rapports d'observateurs tels que les parents et l'école. Des outils tels que l'échelle de Conners (Conners Rating Scale) ou le Strengths and Difficulties Questionnaire peuvent être utilisés pour appuyer l'évaluation. Toutefois, il

est crucial de souligner que le diagnostic ne doit pas reposer uniquement sur ces échelles, mais principalement sur une évaluation clinique globale.

Il est également important d'exclure les causes somatiques potentielles des troubles comportementaux. D'autres outils supplémentaires, tels que les tests neuropsychologiques, les tests psychométriques ou la neuroimagerie, peuvent être utilisés si des questions subsistent concernant le fonctionnement cognitif, les difficultés académiques ou s'il existe des anomalies à l'EEG.

Une fois toutes les informations recueillies, une période d'observation est recommandée, conformément aux directives du NICE Guidelines (58). Cette approche permet de valider le diagnostic tout en offrant le temps nécessaire pour observer l'évolution des symptômes avant de mettre en place la prise en charge adaptée au patient et à sa famille.

10 . TRAITEMENT DU TDAH

Selon des études basées sur les directives du NICE (National Institute for Health and Care Excellence), une approche multidisciplinaire est essentielle pour une prise en charge efficace du TDAH, prenant en compte l'ensemble des domaines psychologiques, comportementaux, occupationnels, ainsi que les besoins éducatifs de l'enfant et de sa famille (12,53). Dans un premier temps, il est recommandé de commencer par offrir des conseils aux parents, afin de les soutenir et de les informer sur la gestion des symptômes propres au TDAH. Ensuite, une thérapie comportementale est conseillée pour l'enfant, accompagnée de

programmes de formation destinés aux parents, tels que les groupes Barkley, permettant une intervention coordonnée et renforcée. En cas d'échec des interventions non pharmacologiques, l'initiation d'un traitement psychostimulant est envisagée dans un second temps.

Il est donc primordial de débiter par des interventions centrées sur l'environnement, telles que des conseils aux parents et une thérapie familiale spécifiquement orientée vers la gestion du TDAH. Parallèlement, il est important de mettre en place des adaptations dans l'environnement scolaire afin de minimiser les distractions et de favoriser un cadre d'apprentissage plus adapté aux besoins de l'enfant.

10.1 Traitements non pharmacologiques

Drechsler et al. (53) soulignent que la thérapie cognitive comportementale (TCC) est considérée comme une intervention de première ligne pour le traitement du TDAH, son efficacité ayant été démontrée par de nombreuses études antérieures. Par exemple, l'étude de Ding et al. (59) a comparé l'efficacité accrue de la TCC lorsqu'elle est combinée au traitement pharmacologique par méthylphénidate, et ces résultats ont été corroborés par des recherches plus récentes, telles que celle menée par Blessing et al. (60).

En complément de la TCC, d'autres alternatives non pharmacologiques sont en cours d'évaluation, notamment la stimulation transcrânienne répétitive (rTMS) et la stimulation transcrânienne directe (tDCS). Ces méthodes visent à moduler l'activité corticale pour améliorer les fonctions cognitives associées au TDAH. Une étude de Westwood et al. a exploré l'impact de la stimulation des régions préfrontales droite et gauche,

observant des améliorations potentielles dans l'attention, l'inhibition, et la mémoire de travail. Cependant, les auteurs ont conclu qu'aucune de ces techniques ne peut être recommandée comme alternative thérapeutique pour le TDAH à l'heure actuelle, en raison du manque de preuves d'effets cognitifs significatifs et de la nécessité de mener davantage d'études sur leur efficacité clinique (53,61).

En ce qui concerne la gestion du TDAH en milieu scolaire, des stratégies spécifiques sont recommandées pour aider à contrôler l'hyperactivité et améliorer les apprentissages. Celles-ci incluent le rappel systématique des règles de la classe, l'utilisation du renforcement positif (par exemple, avec des gommettes), un comportement bienveillant de la part des enseignants, et un feedback quotidien. Pour faciliter l'acquisition des compétences académiques, Ansthe et al.(9) insistent sur l'importance de donner des instructions de manière explicite, d'utiliser des outils informatiques pour soutenir l'apprentissage, et de mettre en place une supervision par d'autres élèves.

Par ailleurs, la formation comportementale parentale (BPT), telle que le programme Barkley, est une intervention validée scientifiquement qui offre une psychoéducation sur le TDAH. Ce programme enseigne aux parents des compétences pour gérer les antécédents et les conséquences du comportement de leurs enfants, tout en leur offrant l'opportunité de mettre ces compétences en pratique. Par ailleurs, plusieurs programmes de ce type ont récemment été adaptés pour être utilisés avec des enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme (TSA) (9).

10.2 Traitement pharmacologique

Avant d'introduire un traitement pour le TDAH, il est recommandé de réaliser une anamnèse complète, incluant les antécédents médicaux et l'histoire clinique du patient, ainsi qu'un examen des traitements en cours. Il est également essentiel de mesurer la taille, le poids, la fréquence cardiaque et la tension artérielle, et de réaliser un électrocardiogramme pour écarter toute anomalie, notamment en ce qui concerne l'intervalle QT, qui pourrait être affectée par le traitement. En cas d'antécédents de cardiopathie congénitale, il est conseillé de solliciter un avis cardiologique préalable à l'instauration d'un traitement pharmacologique.

En Europe, ainsi qu'au Canada, le méthylphénidate est considéré comme le traitement de première intention pour le TDAH (9). Les traitements de deuxième ligne incluent la lisdexamfétamine, l'atomoxétine et la guanfacine (9,20). Cependant, selon les directives du NICE (58), ces molécules ne devraient être proposées que si les patients ne tolèrent pas ou ne répondent pas aux traitements de première ligne (53).

Le dosage du traitement doit être ajusté pour atteindre la dose efficace, en fonction de la réponse du patient, et il est recommandé de réévaluer ce dosage au moins une fois par an. Les effets secondaires les plus fréquents incluent une réduction de l'appétit, cassure de la courbe de la croissance et des troubles du sommeil. La perte d'appétit peut survenir après l'introduction du traitement, mais tend généralement à s'atténuer avec le temps. En cas de persistance, il peut être nécessaire d'envisager un changement de molécule, une réduction du dosage, ou une interruption du traitement (53,58).

En France, les recommandations stipulent que le méthylphénidate est le seul traitement disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

pour le TDAH chez les enfants de 6 ans et plus, lorsque les interventions psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes (62).

Des études ont montré que le traitement psychostimulant peut induire une certaine normalisation des schémas de dysfonctionnement dans les régions orbitofrontostriatale et frontostriatale dorsolatérale, ce qui conduit à une amélioration des symptômes du TDAH. De plus, des changements positifs ont été observés dans la microstructure cérébrale, notamment une normalisation graduelle du noyau caudé droit lors de la mise en place d'un traitement stimulant à long terme(53) .

1. COMORBIDITES DU TDAH

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) présente une hétérogénéité clinique notable, et des comorbidités psychiatriques, neurodéveloppementales et somatiques fréquentes.

La dysrégulation émotionnelle, dimension très importante du TDAH, représente une dimension importante à prendre en compte lorsqu'on aborde la question des comorbidités, et ce, bien qu'elle ne soit pas incluse dans les critères diagnostiques du DSM-5. En effet, environ 50 à 75 % des enfants atteints de TDAH présentent des symptômes de dysrégulation émotionnelle, tels que la colère, l'irritabilité, l'intolérance à la frustration et les crises clastiques. Ces symptômes augmentent ainsi le risque de développer d'autres comorbidités, comme le trouble oppositionnel avec provocation et les troubles anxieux par exemple (53).

Les comorbidités les plus courantes associées au TDAH comprennent les troubles des apprentissages : dyslexie (15-50 %)(63), dyscalculie (5-30 %), troubles du spectre autistique (TSA) (70-85 %), tics/syndrome de la Tourette (20 %), trouble obsessionnel compulsif (TOC) (5 %), trouble de

la coordination (30-50 %), ainsi que les troubles anxieux et dépressifs (64–66) (53). Le TDAH augmente également le risque de troubles de l'usage de substances et d'obésité. De plus, l'énurésie touche environ 17 % des enfants atteints de TDAH, tandis que les troubles du sommeil sont présents dans 25-50 % des cas.

Parmi les comorbidités neurologiques fréquentes, on retrouve l'épilepsie et la migraine. Le risque de coexistence du TDAH en tant que comorbidité, plutôt que comme diagnostic principal, est considérablement augmenté dans de nombreux troubles pédiatriques. Par exemple, le TDAH est estimé à être présent chez 15-40 % des enfants atteints de dyslexie et chez 26-41 % des enfants présentant une déficience intellectuelle. Bien que la comorbidité avec les troubles neurodéveloppementaux (TND) puisse découler d'un certain chevauchement génétique, les symptômes du TDAH sont également observés dans d'autres troubles présentant des anomalies génétiques bien connues, généralement non liées au TDAH, comme la neurofibromatose, le syndrome de Turner ou le syndrome de Noonan (53). Le TDAH comorbide est présent chez 20-50 % des enfants épileptiques, 43 % des enfants atteints du syndrome d'alcoolisation fœtale, et 40 % des enfants atteints de neurofibromatose. De plus, le TDAH est trois fois plus fréquent chez les enfants prématurés (11).

Lors du processus diagnostique, il est essentiel d'exclure les maladies somatiques susceptibles de « mimer » le TDAH, telles que l'épilepsie, les maladies thyroïdiennes, les troubles du sommeil, les interactions médicamenteuses, l'anémie et la leucodystrophie.

Sur le plan psychiatrique, il est tout aussi crucial d'exclure les troubles des apprentissages, les troubles anxieux et les troubles affectifs, ainsi que les

situations d'adversité au domicile ou dans l'environnement familial, qui pourraient contribuer à des manifestations similaires au TDAH.

TSA et TDAH : comorbidité ou diagnostic différentiel ?

Neuroimagerie du TDAH et similitudes avec la neuroimagerie du TSA

La neuroimagerie a grandement contribué à clarifier l'étiologie du TDAH et a mis en évidence des similitudes importantes entre le TSA et le TDAH (53,67). Ainsi, l'IRM fonctionnelle a mis en évidence des altérations neuroanatomiques significatives, telles qu'une réduction du volume cérébral total chez les patients atteints de TDAH(53), ainsi que des anomalies au niveau cortical et sous-cortical, affectant notamment le cortex postéro médial dans les deux troubles (67). Ces altérations sont particulièrement prononcées chez les enfants atteints de TDAH et suggèrent un retard dans la maturation des régions corticales et sous-corticales. Certaines de ces réductions persistent dans les zones frontales chez les patients dont les symptômes de TDAH perdurent à l'âge adulte (53). En revanche, les altérations limbiques et dans le lobe médial bilatéral semblent être plus spécifiquement liées au TSA.

De nombreuses études de neuroimagerie ont révélé des déficits fonctionnels relativement constants dans le TDAH, notamment en ce qui concerne les fonctions exécutives, le contrôle de l'inhibition, la mémoire de travail, le processus de récompense, et la régulation de l'attention, y compris en période de repos. Certaines de ces altérations sont persistantes, tandis que d'autres sont plus spécifiques aux enfants, ce qui pourrait suggérer un retard de développement.

Un des réseaux neuronaux particulièrement affectés est le réseau en mode par défaut, qui comprend des zones cérébrales montrant une activation accrue pendant le repos éveillé et une désactivation en réponse

aux demandes attentionnelles. Normalement, le réseau en mode par défaut se désactive avec des demandes attentionnelles croissantes, tandis que le réseau de contrôle cognitif montre une activation opposée. Cependant, chez les enfants et adultes atteints de TDAH, cette corrélation opposée est diminuée, ce qui pourrait expliquer les difficultés de maintien de l'attention et les lapsus attentionnels médiés par le réseau en mode par défaut (53). Ce réseau revêt une importance particulière car il est impliqué non seulement dans le TDAH mais également dans le TSA. Son rôle est crucial dans les réseaux macroscopiques liés à l'attention, faisant de lui un élément clé du dysfonctionnement observé dans les deux troubles. De plus, le réseau de saillance, qui joue un rôle crucial dans l'interaction entre le réseau en mode par défaut et le réseau d'attention dorsal, présente des dysfonctionnements dans les schémas de couplage de ces réseaux, un phénomène observé à la fois dans le TDAH et le TSA. Cela souligne les similitudes neuronales entre ces deux troubles (67).

Selon Kernbach et al., le chevauchement clinique observé entre le TDAH et le TSA pourrait être attribué à un modèle commun de dysfonctionnement des réseaux cérébraux sous-jacents, caractérisé par des schémas de couplage spécifiques entre les cortex temporopariétaux dans le réseau en mode par défaut, le réseau d'attention dorsal, et le réseau de saillance (67).

Harikumar et al. ont exploré les différences de connectivité fonctionnelle du réseau en mode par défaut dans les deux troubles(68). Ils ont trouvé des tendances d'hyperconnectivité et d'hypoconnectivité dans l'autisme, avec une connectivité réduite prédominante chez les adultes ayant un TSA et une surconnectivité chez les enfants ayant un TSA. Cette surconnectivité est localisée dans les régions occipitales et temporales postérieures, tandis que l'hypoconnectivité se manifeste dans le cingulaire postérieur moyen et les régions préfrontales médiales.

Les études sur le TDAH révèlent une tendance plus générale à une augmentation de la connectivité fonctionnelle, particulièrement dans les régions préfrontales, avec une surconnectivité marquée dans tout le cerveau, notamment dans le gyrus frontal inférieur et le cortex préfrontal médial chez les enfants atteints de TDAH par rapport aux enfants neurotypiques. Des retards dans la maturation de la connectivité entre les régions du réseau en mode par défaut et les réseaux des tâches positives, comme le réseau frontopariétal et le réseau ventral attentionnel, ont également été observés.

Alors que les réseaux présents chez les patients avec un TSA présentent un schéma mixte de surconnectivité et d'hypoconnectivité, les schémas observés dans le TDAH montrent principalement une surconnectivité dans les régions du réseau en mode par défaut. Cette connectivité fonctionnelle atypiquement accrue dans le réseau en mode par défaut est positivement corrélée aux déficits sociaux autistiques. Concernant le TDAH, une diminution de la connectivité fonctionnelle dans le réseau en mode par défaut est associée aux symptômes d'hyperactivité, d'impulsivité et d'inattention.

Un lien a été établi entre l'augmentation de la connectivité fonctionnelle dans le réseau en mode par défaut et l'interaction du génotype 5-HTTLPR, un transporteur de sérotonine, avec l'exposition à un stress environnemental(69). Cette interaction est associée à des différences de connectivité fonctionnelle dans le réseau de contrôle exécutif et le réseau en mode par défaut, influençant la gestion des stimuli émotionnels chez les individus atteints de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.

Il est notable que 20 à 50 % des enfants atteints de TDAH remplissent également les critères pour le TSA, et 30 à 80 % des enfants ayant un TSA répondent aux critères du TDAH. Ces taux de prévalence similaires,

ainsi que les déficits partagés dans la connectivité fonctionnelle du réseau en mode par défaut, suggèrent un chevauchement important dans l'expression des symptômes, ce qui conduit à une comorbidité élevée entre les deux troubles (9).

1.6 Profils neuropsychologiques et cognitifs des deux troubles

Lors de la réalisation de bilans neuropsychologiques, il est fréquent que presque tous les domaines neuropsychologiques soient retrouvés significativement altérés chez les enfants atteints de TDAH, comparativement aux enfants ayant un développement typique. Ces altérations peuvent inclure des perturbations dans les perceptions, telles qu'une sensibilité accrue aux odeurs, un profil sensoriel altéré, et des difficultés dans la discrimination des émotions faciales. Ces altérations peuvent également affecter les compétences sociales, la communication, et la mémoire (53).

Selon Schachar et al., le TDAH et le TSA partagent un profil neurocognitif caractérisé par une réponse inhibitoire déficitaire et une attention soutenue altérée, se traduisant par une plus grande variabilité dans les temps de réaction (70). Des études en génétique clinique ont également indiqué une association entre un risque polygénique spécifique au TDAH (notamment lié à des variants génétiques associés à la transmission dopaminergique) et des déficits dans la mémoire de travail, l'hypervigilance, ou encore un quotient intellectuel (QI) faible.

Une hétérogénéité considérable est observée en ce qui concerne les profils cognitifs et la sévérité des déficits cognitifs chez les individus atteints de TDAH.

Néanmoins, il arrive que ce trouble ne soit pas nécessairement accompagné de résultats altérés aux tests neuropsychologiques. Environ

un tiers des enfants atteints de TDAH ne présentent pas de déficits neuropsychologiques remarquables, tandis qu'un autre tiers montre des déficits cliniques instables ou partiels. Le dernier tiers affiche des performances inférieures à la moyenne (71).

La manifestation de ces déficits de performance dépend de facteurs contextuels, tels que la présence de récompenses, la durée et la nature des tâches, ainsi que l'énergie consacrée à leur réalisation, et la présence de stratégies de compensation. Le TDAH peut se retrouver tout au long du spectre du QI, y compris chez les enfants surdoués.

Dans certains cas, les difficultés intellectuelles peuvent constituer l'étiologie sous-jacente de comportements similaires à ceux observés dans le TDAH, tandis que dans d'autres cas, les échecs scolaires peuvent survenir malgré un QI élevé chez les enfants atteints de ce trouble (53).

COMORBIDITE TSA ET TDAH

Selon Hossain et al., les comorbidités les plus courantes associées aux TND incluent le trouble anxieux (présent chez 1,47 à 54 % des individus), le trouble dépressif (2,45 à 47,1 %), le trouble bipolaire (6 à 21,4 %), le spectre de la schizophrénie (4 à 67 %), le trouble obsessionnel-compulsif (9 à 22 %), et les troubles du comportement, caractérisés par l'impulsivité et la dysrégulation émotionnelle (présents chez 12 à 48 % des individus) (72). La coexistence de ces troubles avec les TND peut affecter de manière critique la santé mentale au quotidien ainsi que la qualité de vie des patients. Les taux de prévalence des troubles psychiatriques montrent une grande hétérogénéité, attribuable à divers facteurs, notamment en lien avec les définitions et les constructions conceptuelles qui ont évolué au fil des années, en particulier lors des multiples révisions du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) (72).

TDAH est fréquemment associé à l'autisme, constituant le diagnostic comorbide le plus souvent observé (73). Les pratiques diagnostiques actuelles permettent désormais de reconnaître la cooccurrence du TSA et du TDAH. Entre 40 % et 70 % des individus atteints de TSA présentent des symptômes significatifs de TDAH, tandis que 20 % à 60 % des patients atteints de TDAH présentent des déficits sociaux similaires à ceux rapportés dans le TSA (72).

Le taux de comorbidité entre ces deux pathologies varie de 30 % à 78 % selon les études (73) et, d'après Anstheil et al., ce taux se situe entre 40 % et 70 % (10). Ce chevauchement symptomatique peut entraîner un diagnostic initial erroné de TDAH, retardant ainsi le diagnostic de TSA et vice versa (73).

Le TSA reste souvent sous-diagnostiqué jusqu'à l'âge scolaire, retardant l'accès à une intervention spécialisée. Ce retard peut être dû au chevauchement phénotypique entre les patients atteints de TSA et ceux présentant des inquiétudes développementales intercurrentes, particulièrement dans le cadre de patients atteints de TDAH (73). Près de la moitié des enfants ayant reçu un diagnostic tardif de TSA avaient précédemment été diagnostiqués avec un autre trouble neurodéveloppemental ou présentaient des symptômes de TDAH lors des évaluations initiales, ce qui suggère que ces symptômes peuvent masquer les caractéristiques émergentes du TSA (73).

Par ailleurs, la sévérité des symptômes autistiques pourrait également influencer la relation entre un diagnostic préexistant de TDAH et l'âge du diagnostic de TSA. En effet, il est possible que la sévérité de l'autisme soit moindre chez les enfants ayant déjà reçu un diagnostic de TDAH au moment du diagnostic d'autisme, ce qui pourrait expliquer un diagnostic tardif. Cela est cohérent avec les recherches montrant que les enfants

présentant des symptômes autistiques sévères sont repérés beaucoup plus tôt que ceux avec des symptômes plus légers (73).

Les enfants et adolescents ayant reçu un diagnostic de TDAH sont, en moyenne, diagnostiqués avec un TSA 1,8 ans plus tard que ceux n'ayant pas de diagnostic préexistant de TDAH. Chez les filles, ce retard diagnostique est encore plus marqué, avec un délai moyen de 2,6 ans pour celles ayant un diagnostic de TDAH, comparé à celles qui n'en ont pas (73). Ce résultat diffère de celui rapporté par Knott et al., qui avaient trouvé un retard de 5,3 ans (74). Le délai diagnostique pour le TSA sans TDAH a été identifié comme étant de 4 ans pour les filles, contre 2,75 ans pour les garçons (74).

Dans l'étude de Knott et al.,(74) qui a comparé l'âge au moment du diagnostic de TSA et de TDAH chez les filles et les garçons, l'âge moyen du diagnostic variait entre 5 et 9 ans. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de Caci et al. (75). Concernant le diagnostic chez les enfants présentant à la fois un TSA et un TDAH, Knott et al. rapportent également un retard diagnostique plus important lorsque cette comorbidité est présente, avec le TDAH comme premier diagnostic posé lors de l'arrivée dans les soins. Le délai entre les premières inquiétudes et le diagnostic de ces deux troubles est fixé à 3,5 ans en moyenne, un délai également retrouvé par Boulton et al. (76).

Une grande partie des enfants atteints de TSA restent sans diagnostic jusqu'à l'âge scolaire. Les parents d'enfants atteints à la fois de TSA et de TDAH ont cherché une aide professionnelle beaucoup plus tard, recevant ainsi le diagnostic de TSA avec un retard de 2 ans. Les deux conditions incluent souvent des déficits dans la communication et l'attention, ainsi que différents degrés d'impulsivité, d'agitation ou d'hyperactivité. Les enfants ayant un diagnostic de TDAH ont montré des traits autistiques qui ne relevaient pas des symptômes du TDAH ou d'autres troubles du

comportement, ce qui soutient la présence de déficits de communication sociale chez les enfants atteints de TDAH. Ils ont également montré une conscience limitée des sentiments d'autrui, des difficultés à établir des relations, des mouvements corporels stéréotypés, une communication non verbale inefficace, ainsi qu'un discours répétitif (73).

Les enfants présentant un phénotype de TSA ont manifesté plus de symptômes de TDAH que les groupes témoins, ce qui suggère que les symptômes d'hyperactivité et d'inattention peuvent également être présents chez les patients présentant un TSA. Dans ce contexte, ces symptômes peuvent masquer certains symptômes autistiques émergents, tels que les difficultés de communication et les intérêts restreints (77).

En raison de la forte fréquence des symptômes d'hyperactivité chez les enfants autistes, puisque c'est le symptôme le plus facilement remarquable, ils risquent le plus souvent d'être d'abord diagnostiqués avec un TDAH ce qui peut retarder le diagnostic correct de l'autisme.

Interactions complexes entre le TDAH et le TSA : neurocognition, diagnostic, et implications cliniques

L'attention, définie comme un processus de sélection permettant de focaliser les ressources cognitives sur des perceptions sensorielles ou des souvenirs spécifiques, est essentielle pour traiter efficacement les informations pertinentes dans un environnement donné. Ce processus exige l'engagement actif de la mémoire de travail, qui maintient et manipule les informations nécessaires à l'accomplissement d'une tâche sur une période de temps donnée. L'attention joue un rôle central dans les fonctions exécutives, qui incluent la planification, l'organisation, la prise de décision, et l'inhibition des réponses inappropriées. Elle peut être divisée en plusieurs sous-composantes, parmi lesquelles :

- L'**attention soutenue**, qui fait référence à la capacité de maintenir une concentration prolongée sur une tâche ou un stimulus particulier, malgré les distractions potentielles.
- L'**attention sélective**, qui consiste à se concentrer sur une information spécifique tout en ignorant les stimuli non pertinents ou distracteurs dans l'environnement.
- L'**attention partagée**, qui permet de gérer simultanément plusieurs tâches ou sources d'information, en distribuant les ressources attentionnelles de manière efficace.
- L'**attention alternée**, qui désigne la capacité à passer d'une tâche à une autre tout en maintenant la performance sur chacune d'elles.
- L'**attention divisée**, qui est la capacité de prêter attention à plusieurs stimuli ou tâches en même temps, bien que cette forme d'attention soit souvent moins efficace que l'attention focalisée sur une seule tâche.
- L'**attention focalisée**, qui implique une concentration intense sur un seul stimulus ou une seule tâche, excluant toute autre distraction.

Ces composantes de l'attention sont interconnectées et jouent un rôle crucial dans la capacité d'une personne à fonctionner efficacement dans des environnements complexes et exigeants (5).

Chez les personnes atteintes de TSA, les composantes de l'attention présentent un profil distinct : l'attention soutenue et focalisée est plus forte que chez les sujets neurotypiques, et la recherche visuelle est également (78). Cependant, le phénomène observé est plus une question de comment les informations sont perçues et interprétées par les sens, plutôt que de la capacité de la personne à se concentrer ou à diriger son attention. Par ailleurs, la capacité à orienter l'attention vers des stimuli non sociaux est déficitaire, tout comme le désengagement réflexif et volontaire c'est-à-dire la capacité de changer d'attention automatiquement en

réponse à un nouveau stimulus et de choisir consciemment de diriger son attention ailleurs dans certains contextes. Chez les patients atteints de TSA sans déficience intellectuelle, le filtrage attentionnel, (c'est-à-dire la capacité du cerveau à sélectionner certaines informations importantes tout en ignorant les distractions non pertinentes) n'est pas compromis, mais les patients avec un haut niveau de fonctionnement présentent un trouble attentionnel spécifique qui n'est pas observé chez d'autres individus atteints de TSA (78)

Pour distinguer les symptômes et établir de manière plus efficace un diagnostic différentiel entre le TDAH et le TSA, il est crucial de se concentrer sur la sphère sociale des deux conditions. La présence de difficultés de socialisation est nécessaire pour poser le diagnostic de TSA, mais ce n'est pas le cas pour le diagnostic de TDAH. Ainsi, les personnes atteintes de TDAH peuvent rencontrer des difficultés sociales telles que couper la parole, répondre sans réfléchir, ou avoir du mal à patienter. Ces comportements reflètent l'impulsivité ou l'hyperactivité, mais peuvent aussi indiquer d'autres dysfonctionnements sociaux plus généraux (10).

Une étude utilisant le "Reading the Mind in the (79) qui évalue la capacité à déterminer l'état mental d'une personne à partir de photos de ses yeux en noir et blanc, a mis en évidence que les patients atteints de TSA avaient plus de difficultés à reconnaître les émotions que ceux atteints de TDAH, qui obtenaient des scores intermédiaires (79). L'étude a également déterminé que c'était l'hyperactivité, et non l'inattention, qui avait un effet négatif sur les scores de perception sociale chez les patients atteints de TDAH, ce qui peut s'expliquer car l'hyperactivité, qui inclut des comportements impulsifs et une incapacité à rester immobile, peut directement perturber les interactions sociales. Les personnes

hyperactives peuvent agir sans réfléchir, interrompre les autres, ou manquer des signaux sociaux importants, ce qui peut nuire à leur capacité à interpréter correctement les émotions et les intentions des autres et au même temps être moins bien acceptés socialement. Les compétences en communication sociale semblent ainsi impacter la perception sociale de manière similaire, indépendamment des cadres diagnostiques dans lesquels on se situe. Cela signifie que, même si ces deux troubles sont différents sur le plan clinique, les difficultés liées à la communication sociale peuvent affecter la perception sociale de façon similaire chez les personnes avec TSA ou TDAH (79).

En comparant les interactions sociales dans les deux troubles, il apparaît que les faibles niveaux d'amitiés réciproques sont une caractéristique partagée. Dans le cadre du TSA, le nombre d'amitiés réciproques est très faible, et se faire des amis est difficile en raison de particularités dans les interactions sociales souvent remarquées par les autres. En revanche, les individus atteints de TDAH ont des cognitions sociales intactes mais des interactions sociales déficitaires. Ainsi, les patients atteints de TSA ont des difficultés dues à l'absence de comportements sociaux positifs (comme le contact oculaire et l'approche sociale), tandis que ceux atteints de TDAH rencontrent des difficultés liées à des comportements considérés comme négatifs (interruptions, intrusions dans les conversations)(19).

Les fonctions exécutives, qui incluent l'inhibition, la planification, la mémoire de travail, et la formation de concepts, sont également affectées différemment dans ces deux troubles. Les atteintes des fonctions exécutives sont plus sévères dans le TDAH, particulièrement en termes d'inhibition (capacité à réprimer une réponse incorrecte) et de résolution de problèmes, et ce, sans amélioration avec l'âge. Les patients atteints de TSA présentent plutôt des difficultés de flexibilité mentale, notamment

lorsqu'il s'agit de changer d'idée ou de plan, ou d'envisager rapidement différents scénarii. Les deux comorbidités partagent des difficultés avec la mémoire de travail et la reconnaissance des émotions. Le pic diagnostique à l'adolescence pourrait s'expliquer par l'augmentation des exigences d'adaptation sociale à cette période de la vie. En effet, l'adolescence est une phase de transition où les individus sont confrontés à de nouveaux défis sociaux, tels que l'intégration dans des groupes d'amis plus complexes, les attentes académiques croissantes, et la nécessité de se conformer à des normes sociales plus nuancées. Ces changements peuvent accentuer les difficultés de communication, d'interaction sociale, et de compréhension des codes sociaux typiquement rencontrés par les adolescents présentant un TSA, rendant ainsi les symptômes plus visibles et le diagnostic plus fréquent. (10).

D'après Hours et al., les spécificités cognitives développementales de l'autisme sont bien décrites concernant les aspects liés à la perception, mais les aspects liés aux dimensions exécutives ou attentionnelles sont moins bien connus. Ils notent que les troubles de l'attention dans l'autisme tendent à se manifester par une tendance à "ne pas écouter" et des "difficultés à changer de focus", plutôt que par une "courte durée d'attention" et une "distractibilité excessive". Ces caractéristiques cliniques distinctes suggèrent que les symptômes attentionnels doivent être considérés comme inhérents à l'autisme plutôt qu'à l'existence d'un TDAH comorbide (5). Sprenger et al. ont ainsi conclu que les symptômes autistiques sont significativement plus sévères, notamment dans le domaine des interactions sociales, chez les patients présentant des diagnostics combinés de TSA et de TDAH, comparativement à ceux atteints uniquement de TSA. En effet, la présence simultanée de TSA et de TDAH peut aggraver les difficultés de communication et de

compréhension des codes sociaux, rendant les interactions sociales encore plus complexes pour ces individus, car ils doivent non seulement surmonter les difficultés sociales liées à l'autisme, mais aussi gérer les symptômes du TDAH qui peuvent entraver leur capacité à naviguer efficacement dans des situations sociales (80).

Green et al. ont constaté que les symptômes autistiques étaient plus prévalents chez les patients atteints de TDAH (81). Cependant, cette observation a été questionnée par Hours et al., qui suggèrent que la sévérité de l'autisme en elle-même pourrait expliquer des signes tels que l'agitation psychomotrice et les déficits attentionnels, sans qu'il s'agisse nécessairement d'un diagnostic comorbide de TDAH (5). D'un autre côté, Mayes et al. ont mis en évidence que le trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle est extrêmement répandu chez les enfants atteints de TSA, bien plus que chez les enfants atteints de TDAH ou que chez les enfants neurotypiques. De plus, 91 % des enfants présentant des symptômes de trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle répondent également aux critères du trouble oppositionnel avec provocation, révélant ainsi la grande prévalence des troubles du comportement externalisant dans le TSA. (82) Par conséquent, la présence d'agitation psychomotrice ne doit pas être automatiquement attribuée à l'hyperactivité motrice du TDAH, mais suggère plutôt un trouble de la régulation émotionnelle fréquemment en lien avec une surcharge sensorielle ou une hypoesthésie qui constituent des symptômes fréquents chez les patients TSA. Cette hyperactivité motrice constituerait donc plutôt un moyen d'autorégulation (82).

Une étude récente de Knott et al. souligne l'hétérogénéité phénotypique résultant de la comorbidité des symptômes de ces deux troubles, tant en termes de fréquence symptomatique que de sévérité clinique. Ils citent le

manque de marqueurs biologiques, ainsi que le manque d'information et de formation des médecins généralistes, comme des causes potentielles du retard diagnostique, estimé entre 1 et 3 ans. Toujours selon cette étude, les préoccupations peuvent être présentes au moins un an avant le premier contact avec un soignant (74).

Le TSA est accompagné de comorbidités dans 70 % des cas et est très rarement isolé. Par conséquent, le TDAH et le TSA pourraient ne pas être deux troubles entièrement distincts, mais pourraient partager une étiologie génétique et des sources neurodéveloppementales communes (74). Van der Meer et al. ont émis l'hypothèse qu'il existe un continuum unique dans lequel la régulation des émotions est un facteur commun crucial parmi les deux troubles (69). De même, Ghirardi et al. ont démontré qu'il existe un chevauchement génétique entre le TSA et le TDAH, suggérant que les études génomiques sous-estiment ce chevauchement (83). Mayes et al. ont conclu que les "déficits de l'attention" dans le TSA et le TDAH sont similaires, mais ils ont noté une différence intéressante : l'attention sélective est significativement plus courante chez les enfants atteints de TSA (98 %), quelle que soit la gravité de leur trouble, que chez ceux atteints de TDAH de type inattentif ou combiné (21 %). Alors que les enfants atteints de TDAH ont du mal à fixer leur attention sur une tâche, ceux atteints de TSA peuvent se concentrer sur des activités qui les intéressent, telles que l'assemblage de puzzles, la lecture, ou le dessin répétitif. Par conséquent, les auteurs concluent que le TSA et le TDAH peuvent être distingués par certains symptômes spécifiques. Et, alors que les symptômes autistiques sont rarement observés dans le TDAH, certains symptômes du TDAH sont particulièrement courants dans l'autisme (82).

Selon Hours et al., il est essentiel que la définition de l'autisme intègre les symptômes qui se chevauchent avec ceux du TDAH, afin de refléter plus fidèlement la réalité clinique du TSA, caractérisée par une variation des symptômes en intensité le long d'un spectre (5).

Les bilans neurocognitifs sont des outils fréquemment utilisés dans l'évaluation des patients présentant un TSA ou un TDAH afin de caractériser au mieux le fonctionnement cognitif de ces patients. Ces outils sont utilisés à la fois à visée d'aide au diagnostic (ils ne peuvent pas à eux seuls permettre de poser le diagnostic) ou afin d'identifier les adaptations scolaires à mettre en place pour le jeune concerné. Il n'est cependant pas encore clair si les deux troubles partagent des caractéristiques identiques sur les profils neurocognitifs typiques des patients concernés. La plupart des conclusions concernant les profils neurocognitifs du TDAH et de l'autisme sont issues de comparaisons indirectes entre les deux. Elles suggèrent que le TDAH est caractérisé par une inhibition et une attention maintenue déficientes, tandis que l'autisme se distingue par une moindre flexibilité cognitive et des difficultés de planification (74).

Carter Leno et al. ont rapporté que les multiples déficits du fonctionnement exécutif, généralement associés au TDAH, sont également présents chez les personnes atteintes de TSA. Cependant, les évaluations neuropsychologiques des fonctions exécutives ne rendent pas pleinement compte de la complexité des symptômes observés (84).

La présentation atypique, la comorbidité entre le TDAH et le TSA, ainsi que les différences cliniques en fonction du genre, pourraient tous jouer

un rôle important dans les délais diagnostiques auxquels les patients et les familles sont régulièrement confrontés ((72).

Dans le TDAH, le ratio garçon-fille varie entre 2:1 et 3:1, tandis que chez les adultes, les proportions sont similaires(85). Une possible explication à ce déséquilibre est que les critères diagnostiques actuels ont été développés à partir d'échantillons à prédominance masculine, tout comme les outils diagnostiques, dont les critères diagnostiques pourraient par conséquent ne pas prendre pleinement en compte les spécificités de la sémiologie retrouvée chez les femmes concernées par ces troubles. De plus, les filles présentent souvent une prédominance de symptômes d'inattention, moins perturbateurs et donc moins remarqués par le corps enseignant et moins pourvoyeurs de recours aux soins (86).

Concernant le TSA, les filles sont souvent sous-diagnostiquées, ce qui pourrait s'expliquer par le fait qu'elles passent inaperçues et sont diagnostiquées plus tardivement que les garçons. Selon Cleaton et al., le ratio est d'une fille pour quatre garçons diagnostiqués avec un TSA (86). Les différences dans les comportements associés au TSA suggèrent qu'il est plus facile de détecter le trouble chez les garçons. Les filles présentent des niveaux plus élevés de compétences sociales en imitant les comportements sociaux de manière plus efficace que les garçons, et leurs intérêts restreints sont souvent plus socialement adaptés. Cette stratégie, appelée "camouflage", peut être active (utilisation de stratégies pour masquer leurs difficultés, telles que le contact visuel lors d'une conversation ou l'imitation des expressions faciales pour surmonter les déficits de communication sociale) ou passive (imitation spontanée de comportements tels que les accents) (87).

Ces filles parviennent à utiliser des comportements compensatoires pour accéder et maintenir leur place dans des groupes sociaux, bien que ces

efforts ne leur permettent pas toujours de maintenir un engagement mutuel au sein de ces groupes. En revanche, les garçons atteints de TSA sont plus enclins à l'isolement et manifestent davantage de comportements répétitifs et restrictifs, tendant à extérioriser leurs symptômes (hyperactivité, agressivité), tandis que les filles sont plus susceptibles d'intérioriser leurs difficultés, ce qui pourrait expliquer le déséquilibre des genres dans le diagnostic de TSA (73). Ces comportements expliquent en partie pourquoi, pendant l'âge scolaire, la subtilité des difficultés des filles passe souvent inaperçue (88). Les conséquences de ce sous-diagnostic incluent un risque accru de perturbation de l'image de soi, d'anxiété et de stress.

Les études suggèrent également un possible biais de genre dans le diagnostic du trouble développemental de la coordination, également appelé « dyspraxie », avec un ratio garçon-fille de 3 :1. L'identification précoce est cruciale pour les deux sexes afin de minimiser l'impact de ces troubles. Des défis quotidiens liés au genre, tels que l'utilisation de tampons ou l'application de maquillage, peuvent être particulièrement difficiles pour les filles adolescentes atteintes de dyspraxie (86).

La prévalence des symptômes du TDAH chez les enfants, adolescents et adultes atteints de TSA n'a jamais été clairement établie, ce qui laisse incertain le degré auquel ces symptômes sont inhérents au TSA. Certains experts estiment que la coexistence du TSA et du TDAH rend chaque diagnostic plus complexe à poser que lorsque ces troubles apparaissent séparément. La définition de profils symptomatiques et de seuils spécifiques pour diagnostiquer le TDAH chez les individus atteints de TSA constitue donc un axe de recherche nécessaire (9,89).

Afin d'approfondir ces questionnements cliniques, il est également essentiel de comprendre comment les déficits des fonctions exécutives influencent ces deux troubles, car ils jouent un rôle central dans les modèles théoriques et cliniques du TDAH et du TSA. Cependant, les composantes spécifiques des fonctions exécutives perturbées dans ces deux troubles diffèrent. Comme mentionné précédemment, les enfants atteints de TDAH présentent des difficultés d'inhibition et de maintien de l'attention, tandis que les enfants atteints de TSA présentent des difficultés de planification et de flexibilité cognitive. Les recherches futures devraient approfondir l'étude des profils de fonctionnement exécutif distincts pour mieux différencier ces troubles, ce qui pourrait considérablement améliorer les pratiques diagnostiques et thérapeutiques. De plus, bien que l'on sache relativement peu de choses sur les adultes atteints à la fois de TSA et de TDAH, il serait très bénéfique d'adopter une approche de suivi tout au long de la vie des patients afin de mieux comprendre et documenter la comorbidité entre ces deux troubles (90).

14. Pertinence des échelles diagnostiques pour le diagnostic différentiel de ces deux troubles

La question de la pertinence des échelles diagnostiques pour différencier le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) du trouble du spectre autistique (TSA) est cruciale. Par exemple, les patients atteints de TSA peuvent répondre positivement aux critères diagnostiques du TDAH selon le DSM-5. Les symptômes du TDAH sont souvent évalués à l'aide de questionnaires remplis par les parents et les enseignants. Cela peut entraîner des scores positifs en l'absence de comorbidité, car les parents ont parfois tendance à surestimer les symptômes d'hyperactivité par

rapport aux médecins(91) Les études recommandent donc de réaliser un entretien clinique approfondi avant les tests, pour assurer un diagnostic différentiel précis(92). Le jugement clinique demeure toujours le facteur décisif dans le processus diagnostique (10).

Parmi les échelles les plus utilisées pour l'évaluation du TSA, l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) et l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) sont considérées comme les outils de référence. Cependant, bien qu'elles aient montré leur efficacité dans l'évaluation de la symptomatologie autistique, ces échelles présentent des limites lorsqu'il s'agit de situations plus complexes nécessitant des diagnostics différentiels.

L'ADI-R est un entretien semi-structuré réalisé par un personnel formé et réalisé en présence des proches du patient, généralement les parents ou une personne qui le connaît bien, afin de recueillir des informations aussi précises que possible sur le développement du patient au cours de ses premières années de vie. Cependant, cette échelle dépend fortement de la mémoire et de la subjectivité des proches, introduisant ainsi un biais potentiel avec la conséquence notamment d'un diagnostic inexact par manque d'éléments cliniques ou en lien avec une interprétation erronée des comportements présents chez le patient. De plus, lorsque l'âge développemental de l'enfant est inférieur à 18 mois, le taux de faux positifs augmente (60 %), ce qui diminue sa sensibilité et sa spécificité, avec environ 30 % de faux négatifs dans ces cas (42). Certaines études montrent que l'utilisation de l'ADI-R seule peut conduire à un grand nombre de faux positifs (93). Le diagnostic différentiel entre le TSA et la schizophrénie est également difficile, car ces deux pathologies partagent plusieurs symptômes, ce qui peut entraîner un score positif pour le TSA

avec l'ADI-R chez un patient présentant schizophrénie, remettant en question la sensibilité de cette échelle (42).

L'ADOS, quant à lui, est un entretien d'observation semi-structuré comportant cinq modules. Parmi ses limites, on note la longue durée de passation et la nécessité d'une formation spécifique pour son administration. Selon Frigaux et al., la principale difficulté de l'ADOS est sa capacité à différencier, chez les sujets présentant un retard mental sévère, la présence ou l'absence d'une comorbidité autistique. Ils signalent également que le module Toddler de l'ADOS tend à surdiagnostiquer le TSA chez les enfants ayant un âge mental inférieur à 12 mois (42). Malgré un manque de sensibilité dans certaines situations, l'ADOS présente une grande spécificité pour différencier le TSA, d'un retard de langage et du TDAH. Globalement, il offre une bonne capacité à réaliser des diagnostics différentiels entre les enfants et adolescents présentant un TSA sans déficience intellectuelle de ceux présentant d'autres troubles. Pour les adultes, le module 4 est destiné à ceux ayant un bon niveau verbal. Ce module permet de différencier le TSA de la psychopathie et du développement typique, bien qu'il soit moins spécifique pour le diagnostic différentiel avec la schizophrénie, en raison du chevauchement des symptômes (42).

Face aux limites de l'ADI-R et de l'ADOS, il est recommandé d'associer ces deux échelles pour évaluer le TSA, ce qui permettrait d'améliorer leur sensibilité et leur spécificité. Dans le cas des adultes, l'utilisation conjointe des deux échelles augmente la spécificité à 100 %, mais réduit la sensibilité à 42,2 %. Cela permet d'éviter les faux diagnostics, bien qu'il soit plus difficile d'évaluer les formes légères du TSA (42).

CAS CLINIQUES

CAS n° 1

Lucas, 6 ans, garçon, est adressé par son école en Centre Médico-Psychologique (CMP) en raison de difficultés d'intégration, de concentration et d'hyperactivité motrice.

Mode de vie et environnement familial :

Les parents de Lucas sont mariés et vivent ensemble, sans lien de consanguinité. Madame est mère au foyer, tandis que Monsieur est autoentrepreneur. Lucas a un frère de 15 ans, diagnostiqué avec un TSA et scolarisé en ULIS, ainsi qu'une sœur de 7 ans en bonne santé.

Scolarité :

Lucas est actuellement en CP. Bien qu'il fasse des progrès, il reste en décalage par rapport aux autres enfants de son âge. Il entretient des relations souvent conflictuelles avec ses camarades, se montre très impulsif et maladroit dans ses interactions, blessant souvent les autres par ses paroles ou physiquement. Il est fréquemment réticent à aller à l'école

Antécédents médicaux personnels :

Lucas est myope, sa vision est corrigée avec des lunettes.

Anamnèse développementale :

La grossesse de Lucas était programmée et s'est déroulée sans complications, aucun traitement maternel n'a été pris pendant la grossesse. Lucas est né à terme par voie basse, avec un poids de naissance de 2,400 kg, apgar a 5/10 à 1' puis 9/10 à 5'. Il était un bébé très calme, qui pleurait peu. Ses premiers mots sont apparus vers l'âge d'un an, il a marché à 12 mois, et la propreté nocturne et diurne a été acquise à 2 ans et demi. Sur le plan moteur, il présente des difficultés en motricité fine, il a du mal à écrire son prénom et dessine avec difficulté un

bonhomme têtard mais pas détaillé, n'arrive pas à s'habiller seul et a des difficultés à monter et descendre les marches en alternant.

Symptomatologie actuelle :

Lucas présente des particularités lors des entretiens cliniques qui s'intègrent dans différentes dimensions symptomatologiques :

- **Trouble des interactions et de la communication sociale** : Lucas présente une fuite du regard et ne pointe pas du doigt ni ne hoche la tête. Il n'a pas de jeu symbolique ni réciproque, et préfère jouer seul tant à l'école qu'à la maison. Il n'accepte pas facilement les échanges sociaux. L'attention conjointe est présente par moments, mais reste rare.

- **Comportements restreints et répétitifs** : Lucas est facilement dérangé par certains bruits, tels que ceux de l'aspirateur, du ventilateur ou de la cloche, au point de se boucher les oreilles. Il manifeste un intérêt restreint, particulièrement pour la pêche à la canne. Il a des difficultés à accepter les transitions d'un endroit ou d'une activité à une autre, mais aucune stéréotypie motrice n'a été observée lors des entretiens cliniques.

- **Sommeil et alimentation** : Le sommeil de Lucas est conservé. Sur le plan alimentaire, il mange peu et se montre très sélectif. Il ne consomme de la viande que si elle est découpée en petits morceaux et évite certaines textures alimentaires, comme les petits pois et la purée.

Prise en charge en cours :

Lucas est suivi par une psychomotricienne en libéral depuis 2018, à la demande de l'école, en raison de difficultés à tenir son stylo et difficultés en motricité global. Un diagnostic de dyspraxie a été posé la même année. Il est également suivi par un psychologue en libéral depuis un an pour des troubles du comportement à type d'agitation.

Inquiétudes des parents de Lucas :

Les parents de Lucas sont préoccupés par ses difficultés de socialisation. Il n'est jamais invité aux anniversaires et se met souvent en danger, que ce soit à la maison ou à l'école. Il grimpe partout, n'a pas conscience du danger et peut traverser la route sans regarder. Lucas présente également des difficultés à s'habiller seul et mange avec de l'aide, notamment pour découper les aliments.

Bilan psychométrique et orientation :

En raison des difficultés d'apprentissage et relationnelles de Lucas, un dossier PCO a été constitué pour la réalisation d'un bilan psychométrique en vue d'une orientation scolaire adaptée. Un dossier MDPH a également été préparé pour demander un accompagnement AVS. Cependant, le bilan psychométrique réalisé avec la WIPPSI-IV n'a pas permis de conclure quant à la présence ou non d'une déficience intellectuelle, car Lucas n'a pas pu réaliser le bilan en raison de son agitation.

Observations cliniques lors de la consultation :

Lors de la consultation, Lucas se montre très demandeur d'attention, testant constamment les limites, souvent dans l'opposition, avec une forte intolérance à la frustration. Son discours est décousu : il répond souvent à côté des questions posées, ne donnant pas de réponses adaptées au contexte. Il conserve un discours basé sur l'imaginaire, sans réelle réciprocité. Il comprend toutefois les consignes simples. À la maison, les parents ont du mal à établir des limites et un cadre. Ils l'exposent souvent aux écrans pour le calmer.

CAS n°2

Louane, fille de 5 ans, a été adressée par son école au Centre Médico-Psychologique en raison de difficultés dans les interactions sociales et d'un manque de participation aux activités de la classe. Elle ne parvient pas à se concentrer sur une activité, préférant jouer uniquement à ce qui l'intéresse.

Mode de vie et environnement familial :

Les parents de Louane vivent ensemble. Elle a un frère de 10 ans, diagnostiqué avec un trouble du spectre autistique (TSA) sévère, et une sœur de 10 mois en bonne santé. Louane est scolarisée en grande section de maternelle, où elle rencontre des difficultés pour se concentrer sur une activité et manifeste une grande agitation, passant d'une tâche à une autre et jouant seule. Elle comprend néanmoins les consignes.

Antécédents médicaux personnels :

Aucun antécédent médical personnel notable.

Antécédents familiaux :

Frère de 10 ans diagnostiqué avec un TSA sévère.

Anamnèse développementale :

La grossesse était planifiée et s'est déroulée sans complications. Louane est née à terme par voie basse, poids de naissance de 2,900kg, score apgar à 10/10, pas d'hospitalisations pendant la petite enfance. Elle a présenté un sourire social. Le sommeil a été difficile, marqué par des réveils nocturnes. Elle a marché à l'âge de 1 an et a prononcé ses premiers mots vers 10 mois. Cependant, une régression du langage a été observée vers 2 ans, suivie d'une reprise progressive à partir de 4 ans. La

propreté a été acquise à 2 ans. Bonne motricité fine, elle est capable de dessiner un bonhomme détaillé, la motricité globale est dans la norme pour son âge.

Sa scolarité a été marquée par des débuts à l'école difficiles. Elle a présenté des difficultés d'adaptations, beaucoup de pleurs et également un repli autistique (se mettait en boule) lors des premières journées d'école.

Symptomatologie actuelle :

Louane présente des particularités lors des entretiens cliniques qui s'intègrent dans différentes dimensions symptomatologiques :

- **Trouble des interactions et de la communication sociale** : Louane répond à son prénom, mais son contact visuel est difficile à maintenir et manque de coordination. L'attention conjointe est absente. Elle ne pointe pas du doigt, peut formuler des phrases, mais présente parfois des écholalies différées. Elle joue seule et n'interagit pas spontanément avec les autres enfants, bien qu'elle puisse chercher l'attention d'un adulte pour montrer ce qui l'intéresse. Elle manque d'offres de réconfort, mais montre une bonne capacité d'imitation et peut s'engager dans un jeu imaginaire.

- **Comportements répétitifs et restreints** : Aucun intérêt restreint spécifique n'a été identifié. Louane se met souvent en danger, sans conscience du risque. Elle effectue des mouvements de tête sur les côtés, place les objets très près de ses yeux et les fait bouger, et aligne des objets sans engager de jeu symbolique. Elle est hypersensible aux bruits tels que ceux du sèche-cheveux, de la perceuse, de l'aspirateur, de la douche, et des aboiements. Elle adore les bulles, est fascinée par l'eau et aime particulièrement la toucher.

- **Hyperactivité motrice et difficultés de concentration** : Louane présente une hyperactivité motrice significative et a des difficultés de

concentration. Elle montre également une rigidité mentale, une difficulté avec les changements, et un besoin de routines.

- **Autonomie** : Louane est capable de manger seule, mais nécessite de l'aide pour s'habiller.

- **Troubles du sommeil et alimentation** : Elle présente une insomnie mixte, actuellement sous traitement par mélatonine. Sur le plan alimentaire, Louane est très sélective et ne mange que de petits morceaux.

Diagnostic et prise en charge :

La symptomatologie de Louane a conduit au diagnostic de trouble du spectre autistique (TSA). Un dossier PCO a été lancé pour prise en charge en orthophonie et réalisation d'un bilan neuropsychologique pour évaluation psychométrique, un dossier MDPH a de même été lancé ensuite pour demande d'AVS. Une prise en charge en groupe au Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel (CATTP) a été envisagée pour travailler ses compétences sociales.

14.1 DISCUSSION DES CAS

Contexte Familial :

- Les deux enfants ont un frère avec un diagnostic de TSA, ce qui pourrait indiquer une dimension génétique au TND de chacun de ces patients.
- Le contexte familial est stable dans les deux cas, mais les différences dans la gravité des symptômes du TSA chez leurs frères respectifs peuvent affecter la dynamique familiale et la prise en charge de diverses manières. D'une part, la répartition de l'attention parentale peut se déséquilibrer, les parents consacrant davantage

de temps et de ressources à l'aîné présentant des symptômes plus sévères, ce qui peut engendrer des tensions ou un sentiment d'injustice chez les autres enfants. D'autre part, cela modifie l'adaptation des rôles familiaux pour mieux répondre aux besoins de l'enfant le plus affecté. Ces ajustements peuvent mener à un épuisement parental et à des situations de stress familial accru.

Développement Précoce :

- Lucas a montré un développement moteur et langagier relativement typique, alors que Louane a présenté une régression du langage à 2 ans.
- La régression linguistique observée chez Louane est un signe classique dans certains cas de TSA.

Symptomatologie :

- **Interactions et communication sociales :** Les deux enfants présentent des difficultés marquées dans les interactions sociales. Cependant, Lucas montre une absence presque totale de réciprocité sociale, tandis que Louane peut chercher l'attention des adultes, mais pas des autres enfants.
- **Comportements Répétitifs et Restreints :** Les deux enfants présente une hypersensibilité sensorielle, mais Louane montre un intérêt pour l'eau et des comportements répétitifs spécifiques (mouvements de tête, alignement d'objets), alors que Lucas est principalement perturbé par les bruits et présente un intérêt restreint pour la pêche.
- **Autonomie et Habilités Sociales :** Lucas présente plus de problèmes liés à l'impulsivité et à l'agitation physique, alors que

Louane montre des signes d'hyperactivité mais avec un impact plus marqué sur sa capacité à se concentrer.

Comme on peut voir la variabilité interindividuelle dans la présentation clinique est conséquent. Il est classiquement décrit des symptômes plus évidents chez les garçons que chez les filles, notamment pour l'hyperactivité et impulsivité. Dans la situation de notre patiente, Louane présente aussi une composante d'hyperactivité importante avec une impulsivité moindre que Lucas. Elle présente également de meilleures capacités dans les habilités sociales que Lucas ce qui pourrait amener à un retard diagnostique du TSA pour Louane.

Dans les deux situations, les patients présentent un TSA avec symptomatologie d'hyperactivité et d'inattention. La question qui se pose alors est si ces symptômes s'intègrent dans un diagnostic d'un TDAH comorbide.

Partant des similitudes neuroanatomiques entre le trouble du spectre autistique (TSA) et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), il apparaît que certaines manifestations comme l'inattention et l'hyperactivité se chevauchent entre ces deux troubles. Cependant, la distinction entre ces symptômes, qu'ils relèvent d'une comorbidité ou qu'ils soient inhérents à l'autisme, reste un défi diagnostique majeur. Par exemple, chez les patients atteints de TSA, l'inattention est souvent la conséquence d'une surstimulation sensorielle. Le cerveau autistique, tel que décrit par Brigitte Harrison (82), fonctionne comme une boîte de vitesses manuelle, où chaque stimulus (visuel, auditif, etc.) est traité de manière séquentielle plutôt que simultanée. Cela peut entraîner une surcharge sensorielle, rendant difficile la concentration sur des tâches spécifiques. Par conséquent, une bonne gestion de l'environnement,

visant à identifier et à atténuer les stimuli sensoriels perturbateurs, est essentielle pour améliorer l'attention chez ces patients. L'hyperactivité, dans ce contexte, pourrait également être interprétée comme une stratégie de régulation pour faire face à cette hypersensibilité sensorielle. Plutôt que de la considérer comme un simple symptôme d'hyperactivité/impulsivité, elle pourrait être vue comme un mécanisme d'autocontrôle visant à apaiser l'inconfort sensoriel. De plus, il est important de ne pas négliger les causes somatiques potentielles de l'agitation, telles que la douleur ou la fièvre, qui peuvent exacerber ces comportements.

Limites des Connaissances Actuelles et Axes de Recherche à Développer

Les connaissances actuelles sur les différences et les similitudes entre le TSA et le TDAH restent incomplètes, en particulier en ce qui concerne la compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-jacents à ces troubles. Les limites des outils diagnostiques actuels, qui peuvent parfois confondre les symptômes des deux troubles, soulignent la nécessité d'améliorer les critères diagnostiques et de développer des outils plus précis et spécifiques. Par ailleurs, les études disponibles se concentrent principalement sur les aspects comportementaux et neurocognitifs, tandis que les dimensions neuroanatomiques et génétiques sont encore sous-explorées.

Un axe de recherche prometteur serait l'étude des profils sensoriels spécifiques aux patients TSA et TDAH pour mieux comprendre comment ces profils influencent l'inattention et l'hyperactivité. De plus, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier les rôles respectifs de l'hyperactivité et de l'inattention dans ces deux troubles, en

tenant compte des différences de traitement sensoriel et des stratégies de régulation émotionnelle.

Conclusion

En conclusion, bien que le TSA et le TDAH partagent des similitudes neuroanatomiques et certains symptômes, il est crucial de différencier ces troubles en se basant sur une compréhension approfondie des causes sous-jacentes des comportements observés. L'inattention et l'hyperactivité chez les patients présentant un TSA, par exemple, peuvent être plus étroitement liées à des difficultés de traitement sensoriel qu'à une comorbidité avec le TDAH. Les outils diagnostiques actuels, bien que précieux, présentent des limites et doivent être utilisés avec précaution, en complément d'une évaluation clinique approfondie. Il est donc essentiel de comprendre la fonction des symptômes, tels que l'inattention et l'hyperactivité en particulier, pour différencier le TSA du TDAH. Chez les patients atteints de TSA, le contexte sensoriel joue un rôle déterminant dans l'apparition de ces symptômes, soulignant l'importance de prendre en compte l'environnement sensoriel dans l'évaluation clinique. Par conséquent, le jugement clinique demeure central dans le diagnostic, et les outils diagnostiques doivent être utilisés en complément d'une évaluation contextuelle approfondie. Enfin, il est crucial de développer davantage la recherche sur les profils sensoriels et les mécanismes neurobiologiques sous-jacents à ces deux troubles, afin de créer des interventions plus ciblées et efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
2. Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders- the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues Clin Neurosci.* mars 2020;22(1):65- 72.
3. Parenti I, Rabaneda LG, Schoen H, Novarino G. Neurodevelopmental Disorders: From Genetics to Functional Pathways. *Trends Neurosci.* août 2020;43(8):608- 21.
4. Sokolova E, Oerlemans AM, Rommelse NN, Groot P, Hartman CA, Glennon JC, et al. A Causal and Mediation Analysis of the Comorbidity Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD). *J Autism Dev Disord.* juin 2017;47(6):1595- 604.
5. Hours C, Recasens C, Baleyte JM. ASD and ADHD Comorbidity: What Are We Talking About? *Front Psychiatry.* 2022;13:837424.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders (DSM III). Cambridge University Press. Washington, D.C; 1968. 535 p.
7. Ng. et al. *Statistiques Canada.* 2018.
8. Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, et al. Parental Socioeconomic Status and Risk of Offspring Autism Spectrum Disorders in a Swedish Population-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1 mai 2012;51:467-476.e6.
9. Antshel KM, Zhang-James Y, Wagner KE, Ledesma A, Faraone SV. An update on the comorbidity of ADHD and ASD: a focus on clinical management. *Expert Rev Neurother.* 3 mars 2016;16(3):279- 93.
10. Antshel KM, Russo N. Autism Spectrum Disorders and ADHD:

Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Curr Psychiatry Rep.* mai 2019;21(5):34.

11. Girirajan S, Brkanac Z, Coe BP, Baker C, Vives L, Vu TH, et al. Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS Genet.* nov 2011;7(11):e1002334.
12. Kirov G, Rees E, Walters JTR, Escott-Price V, Georgieva L, Richards AL, et al. The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biol Psychiatry.* 1 mars 2014;75(5):378- 85.
13. Styles M, Alsharshani D, Samara M, Alsharshani M, Khattab A, Qoronfleh MW, et al. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. *Front Biosci Landmark Ed.* 1 juin 2020;25(9):1682- 717.
14. O'Hora KP, Kushan-Wells L, Schleifer CH, Cruz S, Hoftman GD, Jalbrzikowski M, et al. Distinct neurocognitive profiles and clinical phenotypes associated with copy number variation at the 22q11.2 locus. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res.* déc 2023;16(12):2247- 62.
15. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron.* 25 oct 2007;56(2):399- 413.
16. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res.* 22 mars 2011;1380:138-45.
17. Volkmar FR. Celebrating 40 years since DSM-III. *J Autism Dev Disord.* déc 2021;51(12):4251-2.
18. Mark Mintz. Evolution in the Understanding of Autism Spectrum Disorder: Historical Perspective. 14 déc 2015;
19. Gesell, A. An atlas of infant behavior: A systematic delineation of the forms and early growth of human behavior patterns. 1934.
20. Harris J. Leo Kanner and autism: a 75-year perspective. *Int Rev Psychiatry.* 2 janv 2018;30(1):3-17.

21. Kolvin I. Infantile autism or infantile psychoses. *Br Med J.* 23 sept 1972;3(5829):753-5.
22. Goldstein S, Naglieri JA, Ozonoff S. *Assessment of Autism Spectrum Disorders.* 2009;
23. Bettelheim B. *The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the Self.* 1967.
24. Kanner. *In Defense of Mothers: How to Bring up Children in Spite of the Zealous Psychologists.* 1941.
25. Wing L. Childhood autism and social class: a question of selection? *Br J Psychiatry J Ment Sci.* nov 1980;137:410-7.
26. Kanner, L., & Eisenberg, L. (1956). Childhood schizophrenia; symposium, 1955. VI. Early infantile autism; *The American Journal of Orthopsychiatry*, 26,556–566. 55 1943;
27. Volkmar FR, Nelson DS. . Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29:127–29. 1990;
28. Rutter M. Diagnosis and definitions of childhood autism. *J Autism Dev Disord* 8:139–61. 1978;
29. Camilo. *Who We Are* [Internet]. Autism Society. [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://autismsociety.org/who-we-are/>
30. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 3rd ed., rev. Washington, DC: Am. Psychiatr. Assoc.; 1987.
31. Factor DC, Freeman NL, Kardash A. Brief report: a comparison of DSM-III and DSM-III-R criteria for autism. *J Autism Dev Disord.* déc 1989;19(4):637-40.
32. *ICD-10 Version:2019* [Internet]. [cité 10 juill 2024]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
33. Rutter M, Schopler E. Classification of pervasive developmental disorders: some concepts and practical considerations. *J Autism Dev Disord.* déc 1992;22(4):459-82.

34. Flax J, Gwin C, Wilson S, Fradkin Y, Buyske S, Brzustowicz L. Social (Pragmatic) Communication Disorder: Another name for the Broad Autism Phenotype? *Autism Int J Res Pract.* nov 2019;23(8):1982-92.
35. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res.* mai 2022;15(5):778-90.
36. Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Knickmeyer R. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm Behav.* mai 2007;51(5):597-604.
37. Werling DM. The role of sex-differential biology in risk for autism spectrum disorder. *Biol Sex Differ.* 2016;7:58.
38. Rynkiewicz A, Zheng S, Lacroix A. Special considerations for assessing and caring for autism in girls and women. *Curr Opin Psychiatry.* mars 2024;37(2):71-7.
39. Krakowski AD, Cost KT, Anagnostou E, Lai MC, Crosbie J, Schachar R, et al. Inattention and hyperactive/impulsive component scores do not differentiate between autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in a clinical sample. *Mol Autism.* déc 2020;11(1):28.
40. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr.* févr 2020;9(Suppl 1):S55-65.
41. Haute Autorité de Santé. Trouble du spectre de l'autisme Des signes d'alerte à la consultation dédiée en soins primaires. 2018.
42. Frigaux A, Evrard R, Lighezzolo-Alnot J. [ADI-R and ADOS and the differential diagnosis of autism spectrum disorders: Interests, limits and openings]. *L'Encephale.* nov 2019;45(5):441-8.
43. Bengner M, Kinali M, Mazarakis ND. Autism spectrum disorder: prospects for treatment using gene therapy. *Mol Autism.* 2018;9:39.
44. Lee JJ, Wedow R, Okbay A, Kong E, Maghziyan O, Zacher M, et al.

Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nat Genet.* 23 juill 2018;50(8):1112-21.

45. Lorsung E, Karthikeyan R, Cao R. Biological Timing and Neurodevelopmental Disorders: A Role for Circadian Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Front Neurosci.* 12 mars 2021;15:642745.

46. Johnson KP, Zarrinegar P. Autism Spectrum Disorder and Sleep. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* janv 2021;30(1):195-208.

47. Crichton A. An inquiry into the nature and origin of mental derangement: on attention and its diseases. *J Atten Disord.* nov 2008;12(3):200-4; discussion 205-206.

48. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: excerpts from three lectures. *J Atten Disord.* nov 2006;10(2):126-36.

49. Ross DM, Ross SA. *Hyperactivity: research, theory and action.* : New York: Wiley; 1976.

50. Kramer PD, Pollnow D med et phil. Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter. pp. 1–20. *Eur Neurol [Internet].* 1 janv 1932 [cité 10 juill 2024]; Disponible sur: <https://www.scienceopen.com/document?vid=fe4a38bc-132c-4742-b559-8bba20001501>

51. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* déc 2010;2(4):241-55.

52. Brown TE, Crocq MA, Boehrer AÉ. *Trouble déficit de l'attention-hyperactivité chez l'enfant et l'adulte: guide d'une approche contemporaine du TDAH.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.

53. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics.* oct 2020;51(5):315-35.

54. Gerhand S, Saville CWN. ADHD prevalence in the psychiatric

population. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 1 juin 2022;26(2):165-77.

55. Mohr Jensen C, Steinhausen HC. Time trends in incidence rates of diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder across 16 years in a nationwide Danish registry study. *J Clin Psychiatry.* mars 2015;76(3):e334-341.

56. Steinhausen HC, Döpfner M, Schubert I. [Time Trends in the Frequencies of ADHD and Stimulant Medication]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2016;44(4):275-84.

57. Taylor E. Attention deficit hyperactivity disorder: overdiagnosed or diagnoses missed? *Arch Dis Child.* avr 2017;102(4):376-9.

58. Recommendations | Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2018 [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/chapter/Recommendations#medication>

59. Ding Q, Li M, Zhu D. Is combined CBT therapy more effective than drug therapy alone for ADHD in children? A meta-analysis. *Tradit Med Mod Med.* mars 2018;01(01):21-6.

60. Ojinna BT, Parisapogu A, Sherpa ML, Choday S, Ravi N, Giva S, et al. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy and Methylphenidate in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Cureus [Internet].* 17 déc 2022 [cité 3 janv 2024]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/118323-efficacy-of-cognitive-behavioral-therapy-and-methylphenidate-in-the-treatment-of-attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-a-systematic-review>

61. Westwood SJ, Radua J, Rubia K. Noninvasive brain stimulation in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* janv 2021;46(1):E14-33.

62. Christine RD. Trouble du neurodéveloppement/ TDAH : Diagnostic et prise en charge des enfants et adolescents. 2021;

63. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol.* nov 2012;121(4):991-1010.
64. DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD. Comorbidity of LD and ADHD: implications of DSM-5 for assessment and treatment. *J Learn Disabil.* 2013;46(1):43-51.
65. Abdallah MW, Greaves-Lord K, Grove J, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Mortensen EL. Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorders: findings from a Danish Historic Birth Cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* déc 2011;20(11-12):599-601.
66. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* août 2008;47(8):921-9.
67. Kernbach JM, Satterthwaite TD, Bassett DS, Smallwood J, Margulies D, Krall S, et al. Shared endo-phenotypes of default mode dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 17 juill 2018;8(1):133.
68. Harikumar A, Evans DW, Dougherty CC, Carpenter KLH, Michael AM. A Review of the Default Mode Network in Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Connect.* 1 mai 2021;11(4):253-63.
69. van der Meer D, Hartman CA, Pruim RHR, Mennes M, Heslenfeld D, Oosterlaan J, et al. The interaction between 5-HTTLPR and stress exposure influences connectivity of the executive control and default mode brain networks. *Brain Imaging Behav.* oct 2017;11(5):1486-96.
70. Schachar RJ, Dupuis A, Arnold PD, Anagnostou E, Kelley E, Georgiades S, et al. Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Shared or Unique Neurocognitive Profiles? *Res Child Adolesc Psychopathol.* janv 2023;51(1):17-31.

71. Sonuga-Barke EJS, Coghill D. The foundations of next generation attention-deficit/hyperactivity disorder neuropsychology: building on progress during the last 30 years. *J Child Psychol Psychiatry*. déc 2014;55(12):e1-5.
72. Hossain MM, Khan N, Sultana A, Ma P, McKyer ELJ, Ahmed HU, et al. Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Res*. mai 2020;287:112922.
73. Kentrou V, De Veld DM, Mataw KJ, Begeer S. Delayed autism spectrum disorder recognition in children and adolescents previously diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Autism*. mai 2019;23(4):1065-72.
74. Knott R, Mellahn OJ, Tiego J, Kallady K, Brown LE, Coghill D, et al. Age at diagnosis and diagnostic delay across attention-deficit hyperactivity and autism spectrums. *Aust N Z J Psychiatry*. févr 2024;58(2):142-51.
75. Caci H, Cohen D, Bonnot O, Kabuth B, Raynaud JP, Paillé S, et al. Health Care Trajectories for Children With ADHD in France: Results From the QUEST Survey. *J Atten Disord*. janv 2020;24(1):52-65.
76. Boulton KA, Hodge MA, Jewell A, Ong N, Silove N, Guastella AJ. Diagnostic delay in children with neurodevelopmental conditions attending a publicly funded developmental assessment service: findings from the Sydney Child Neurodevelopment Research Registry. *BMJ Open*. 1 févr 2023;13(2):e069500.
77. Nijmeijer JS, Hoekstra PJ, Minderaa RB, Buitelaar JK, Altink ME, Buschgens CJM, et al. PDD symptoms in ADHD, an independent familial trait? *J Abnorm Child Psychol*. avr 2009;37(3):443-53.
78. Mansour R, Ward AR, Lane DM, Loveland KA, Aman MG, Jerger S, et al. ADHD severity as a predictor of cognitive task performance in children with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Res Dev Disabil*. avr 2021;111:103882.
79. Baribeau DA, Doyle-Thomas KAR, Dupuis A, Iaboni A, Crosbie J,

McGinn H, et al. Examining and Comparing Social Perception Abilities Across Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juin 2015;54(6):479-486.e1.

80. Sprenger L, Bühler E, Poustka L, Bach C, Heinzl-Gutenbrunner M, Kamp-Becker I, et al. Impact of ADHD symptoms on autism spectrum disorder symptom severity. *Res Dev Disabil*. 1 oct 2013;34(10):3545-52.

81. Green JL, Rinehart N, Anderson V, Nicholson JM, Jongeling B, Sciberras E. Autism spectrum disorder symptoms in children with ADHD: A community-based study. *Res Dev Disabil*. déc 2015;47:175-84.

82. Mayes SD, Waxmonsky J, Calhoun SL, Kokotovich C, Mathiowetz C, Baweja R. Disruptive mood dysregulation disorder (DMDD) symptoms in children with autism, ADHD, and neurotypical development and impact of co-occurring ODD, depression, and anxiety. *Res Autism Spectr Disord*. 1 oct 2015;18:64-72.

83. Ghirardi L, Brikell I, Kuja-Halkola R, Freitag CM, Franke B, Asherson P, et al. The familial co-aggregation of ASD and ADHD: a register-based cohort study. *Mol Psychiatry*. févr 2018;23(2):257-62.

84. Carter Leno V, Chandler S, White P, Pickles A, Baird G, Hobson C, et al. Testing the specificity of executive functioning impairments in adolescents with ADHD, ODD/CD and ASD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. juill 2018;27(7):899-908.

85. Nussbaum NL. ADHD and female specific concerns: a review of the literature and clinical implications. *J Atten Disord*. févr 2012;16(2):87-100.

86. Cleaton MAM, Tal-Saban M, Hill EL, Kirby A. Gender and age differences in the presentation of at-risk or probable Developmental Coordination Disorder in adults. *Res Dev Disabil*. août 2021;115:104010.

87. Bargiela S, Steward R, Mandy W. The Experiences of Late-diagnosed Women with Autism Spectrum Conditions: An Investigation of the Female Autism Phenotype. *J Autism Dev Disord*. oct 2016;46(10):3281-94.

88. Young H, Oreve MJ, Speranza M. Clinical characteristics and problems diagnosing autism spectrum disorder in girls. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* août 2018;25(6):399-403.
89. Gargaro BA, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Tonge BJ, Sheppard DM. Autism and ADHD: how far have we come in the comorbidity debate? *Neurosci Biobehav Rev.* avr 2011;35(5):1081-8.
90. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry.* janv 1996;37(1):51-87.
91. Stadnick N, Chlebowski C, Baker-Ericzén M, Dyson M, Garland A, Brookman-Frazee L. Psychiatric comorbidity in autism spectrum disorder: Correspondence between mental health clinician report and structured parent interview. *Autism Int J Res Pract.* oct 2017;21(7):841-51.
92. Yerys BE, Nissley-Tsiopinis J, De Marchena A, Watkins MW, Antezana L, Power TJ, et al. Evaluation of the ADHD Rating Scale in Youth with Autism. *J Autism Dev Disord.* janv 2017;47(1):90-100.
93. Talari S, Balaji K, Stansfield AJ. What is the association between ADI-R scores and final diagnosis of autism in an all IQ adult autism diagnostic service? *Adv Autism.* 2 oct 2017;3(4):250-62.